МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО "ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ И ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ

БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ В.Я.

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА

Утверждено Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебника для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело»

Издание второе,
исправленное и дополненное



Витебск,
Издательство УО ВГМУ,
2011

УДК 574/578 (075.8)
ББК 28.70я73
Б 42

Рецензенты:
кафедра медицинской биологии и общей генетики
УО "Белорусский государственный медицинский университет",
(проф. Р.Г. Заяц);
кафедра медицинской биологии и общей генетики
УО "Гродненский государственный медицинский университет",
(проф. В.П. Андреев).

Бекиш, О.-Я.Л.

Б 42 Медицинская биология и общая генетика: учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности "лечебное дело": Учебник / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш.– 2-е изд., испр. и доп. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2011.– 544 с.

ISBN 978-985-466-510-8

В учебнике отражены разделы биологии, имеющие значение в медицинском образовании врача. Материал изложен в соответствии с уровнями организации живого – молекулярно-генетическим, клеточным, онтогенетическим, популяционно-видовым и биосферно-биогеоценотическим. Освещены вопросы репродукции человека, принципы медико-генетического консультирования, биоэтические аспекты генетики, трансплантации тканей и органов человека. Отражены вопросы сравнительной анатомии человека , ядовитости живых организмов. Материал учебника изложен с учетом достижений медико-биологических наук, показана взаимосвязь отдельных ее областей.

Учебник соответствует типовому учебному плану и программе, утвержденных Министерством образования Республики Беларусь (2008).

Рисунков 160, таблиц 9.

УДК 574/578 (075.8)
ББК 28.70я73

ISBN 978-985-466-510-8



ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник написан в соответствии с программой по медицинской биологии и общей генетике для студентов лечебных факультетов высших учебных учреждений, утвержденной Министерством образования Республики Беларусь (2008).

Современная биология характеризуется быстрым ростом знаний фундаментальных и системных механизмов жизнедеятельности, возрастанием ее социальной значимости и усилением связи с жизнью общества и отдельного человека, который сам становится объектом изучения современной биологии. Связь людей с живой природой не ограничивается рамками исторического родства, т.к. человек – неотъемлемая часть этой природы. Он влияет на нее, и в то же время испытывает на себе воздействие окружающей среды. Характер таких двусторонних отношений сказывается на состоянии здоровья человека.

Изучение человека как биосоциального существа проводится в соответствии с официально признанными уровнями организации живого, что позволяет осуществить преемственность между биологией и медицинскими дисциплинами.

Раздел «Молекулярно-генетический уровень организации живого» направлен на изучение генетического материала неклеточных форм, прокариот и эукариот, характеристики нуклеиновых кислот, процессов их синтеза и кодирования наследственной информации.

Раздел «Клеточный уровень организации живого» посвящен изучению клетки как открытой системы с потоками энергии, информации и вещества. Особое внимание уделяется значению клеточной теории для медицины и проблемам клеточной пролиферации.

Раздел «Онтогенетический уровень организации живого» направлен на изучение размножения живых организмов, репродукции человека, этических и юридических аспектов вмешательства в воспроизведение человека. Закономерности наследственности и изменчивости освещаются с учетом специфики жизнедеятельности человека. Рассматриваются принципы медико-генетического консультирования, вопросы биоэтики вмешательств в наследственность человека. Изучение биологии развития направлено на познание общих закономерностей онтогенеза человека, генных, клеточных и системных механизмов гомеостаза, биоэтических аспектов при решении вопросов трансплантации тканей и органов.

«Популяционно-видовой уровень организации живого» освещает особенности популяционной структуры человечества, его генетический полиморфизм и генетические аспекты предрасположенности людей к соматическим заболеваниям. Рассматривается проблема генетического груза и его значение для медицины.

«Биосферно-биогеоценотический уровень организации живого» посвящен рассмотрению проблем антропоэкологии, в частности, дифференцировке человечества на адаптивные типы. Рассматриваются биологические и социальные аспекты адаптации человека к условиям жизнедеятельности, «предболезнь-болезнь-компенсация» как возможные состояния организма. Освещаются медицинские эффекты радиоактивного загрязнения окружающей среды и влияние их на генофонд популяций и демографические показатели человечества. Рассматриваются экологические аспекты паразитизма. Возбудители паразитарных заболеваний описываются как этиологические факторы в медицинской патологии. Отражены вопросы этиологии, патогенеза и клиники отравлений человека ядовитыми грибами, растениями и животными.

Основной задачей курса является изучение человека как биосоциального существа с акцентом на его биологические особенности, представляющие первостепенное значение для формирования фундаментальных знаний у студента при изучении медико-биологических дисциплин.

При подготовке настоящего учебника использован опыт преподавания медицинской биологии и общей генетики на кафедрах Витебского и Белорусского государственных медицинских университетов. Искреннюю благодарность авторы выражают рецензентам.

Все критические замечания и пожелания студентов и преподавателей в отношении данного учебника авторы примут с благодарностью.

Авторы

ГЛАВА I. РОЛЬ БИОЛОГИИ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

1.1. БИОЛОГИЯ КАК ЕСТЕСТВЕННАЯ НАУКА О ЖИЗНИ

Биология (греч. bios – жизнь, logos – наука) – наука о жизни, которая изучает жизнь как особую форму движения материи, законы ее существования и развития. Предметом биологии являются живые организмы, их строение, функции, а также природные сообщества организмов.

Вместе с астрономией, физикой, химией, геологией и другими науками, изучающими природу, биология относится к числу естественных наук. Она не является единой дисциплиной, а составляет совокупность по меньшей мере 50 дисциплин, к которым относят:

а) морфологические дисциплины (анатомия, гистология), описывающие строение организмов;

б) физиологические дисциплины (физиология клетки, физиология растений, физиология животных);

в) общебиологические дисциплины (цитология, генетика, эволюционное учение и др.);

г) экологические дисциплины (биогеография, паразитология);

д) пограничные дисциплины (биохимия, биофизика, молекулярная биология, космическая биология и др.).

Биология относится к ведущим естественным наукам. Высокий уровень ее развития – необходимое условие прогресса современной медицины.

Биология в настоящее время превратилась из науки описательной в науку с высокой степенью математизации. Такие биологические дисциплины, как генетика, биофизика, молекулярная биология и другие просто немыслимы без математики. Именно благодаря применению учеными математики для познания закономерностей живой природы, биология во второй половине XX столетия стала ведущей наукой. Это позволило целому ряду крупнейших ученых мира заявить о «веке биологии». «Век биологии» представляет собой новый этап научно-технического прогресса. Биология становится лидером естествознания и определяет основные направления его развития, оказывает решающее воздействие на преобразование форм и методов применения научного знания в производстве, особенно в сельском хозяйстве. На современном этапе важнейшую роль в биосфере приобретают не сложившиеся естественные биогеоценозы, а создаваемые по воле человека, стихийно или сознательно, агроценозы. Последние

должны обеспечивать человечество источником питания и поддерживать круговорот веществ, сохраняющий атмосферу, гидросферу и почву в состоянии, позволяющем людям существовать на Земле. Рост населения и развитие промышленности заставляют задуматься о пределах биологической производительности планеты Земля. В обозримом будущем при сохранении нынешних темпов роста численности населения и сохранении традиционных способов ведения хозяйства могут возникнуть затруднения с пищей, человечеству не будет хватать кислорода. Именно поэтому многие крупнейшие биологи считают, что на протяжении ближайших одного-двух поколений необходимо резко изменить производственную деятельность человека на основе достижений биологии и других естественных наук. Природа дает человеку все для его существования. Изменения, возникающие в окружающей среде под влиянием деятельности человека, воздействуют и на него самого, что открывает реальные возможности влияния на геном человека.

1.2. СУЩНОСТЬ ЖИЗНИ. УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

Познание сущности жизни является одной из основных задач современной биологии. По мере развития науки происходило накопление фактического материала, который постепенно обобщался и осмысливался, что приводило к созданию различных гипотез и теорий. Однако никогда не следует забывать, что философские обобщения и выводы всегда обусловлены мировоззрением ученого. Например, К. Линней (1707-1778) внес много нового в биологию (например, предложил сохранившуюся поныне бинарную номенклатуру), но, будучи глубоко религиозным человеком, стоял на позициях креационизма и признавал сотворение видов богом.

Среди первых попыток человечества объяснить возникновение жизни на Земле следует назвать гипотезы самозарождения, основоположником которых был Аристотель (384-322 до н.э.). Он полагал, что живое возникло из неживого. Однако движущей силой этого процесса считал божественную силу – энтелехию. Мыслители древнего мира и средневековья считали, что рыбы и лягушки возникают из ила, черви – из гниющего мяса, гусеницы из земли и т.д. Врач Я.Б. Ван Гельмонт (1577-1644) был убежден, что мыши зарождаются из белья и зерна. Основоположник ятрохимии Ф. Парацельс (1493-1541) предлагал рецепт изготовления человека (гомункулуса) в колбе.

Борьба против представлений о самозарождении организмов происходила в течение многих веков. Первое экспериментальное опро-

вержение теории самозарождения было сделано Франческо Реди (1626-1698) в опытах с гниющим мясом. Им было показано, что, если не дать возможности мухам садиться на мясо, «черви» (личинки) не развиваются. С открытием микроорганизмов сторонники теории самозарождения стали утверждать о произвольном возникновении микробов. Против этих утверждений выступили в 1765 г. Л. Спаланцани (1729-1799), М.М. Тереховский (1740-1796). Тем не менее, в 1859 г. Ф. Пуше (1800-1872) привел данные, что в прокипяченных питательных бульонах происходит самозарождение бактерий. Против Ф. Пуше выступил величайший бактериолог Луи Пастер (1822-1895), который доказал, что питательные бульоны, если в них нет микроорганизмов, могут сохраняться годами, и в них не обнаруживаются никакие признаки жизни. Стало очевидным, что существующие формы жизни, какими бы простыми они ни были, не могут возникнуть путем самозарождения. Эти факты явились основанием для выдвижения тезиса извечного существования жизни во Вселенной и ее заноса на Землю из космоса. В 1895 г. с широкой аргументацией этой точки зрения выступил С. Аррениус (1859-1927), назвав ее «теорией» панспермии. При этом вопрос о первичном возникновении жизни на космических телах не затрагивался. Широкое хождение имели предположения о заносе зародышей живых организмов на Землю с метеоритами. Однако все попытки обнаружить в метеоритах какие-либо признаки живого не увенчались успехом. Дж. Бернал (1901-1971) назвал гипотезу панспермии лукавой уловкой ума, желающего уклониться от решения проблемы. Кроме того, гипотеза панспермии не смогла объяснить, как споры жизни выдерживали космический холод, вакуум межзвездного пространства и губительное воздействие космического излучения.

Новое решение вопроса о неотьемлемых свойствах жизни на Земле было высказано Ф. Энгельсом (1820-1895), который считал, что «жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь». Ф. Энгельс в 1895 г. охарактеризовал жизнь как одну из форм движения материи, а именно, как биологическую форму, более высокую, чем механическая, физическая, химическая.

Начало систематической разработке проблемы возникновения жизни на Земле было положено в 1924 г. А.И. Опариным (1894-1980) в его книге «Происхождение жизни», где впервые была предпринята попытка сформулировать гипотезу возникновения жизни на Земле как результата длительного эволюционного развития материии. В пос-

ледующие годы гипотеза А.И. Опарина получила в основных своих положениях подтверждение и дальнейшее развитие. В процессе возникновения жизни на Земле выделяют три этапа:

1) химический – первичное образование на Земле простейших органических веществ;

2) предбиологический – абиогенный синтез важнейших органических соединений;

3) биологический – возникновение предбиологических систем и их эволюция.

Ведущий признак жизни – воспроизведение, обновление белковых тел, в основе которого лежит саморепликация ДНК с передачей новой клетке генетической информации. Исходя из этого акад. В.М. Гольданский (1923-1998) предложил следующее определение жизни: «Жизнь есть форма существования биополимерных тел, способных к саморепликации в условиях постоянного обмена веществом и энергией с окружающей средой». Однако, свойство саморепликации не является единственным, которым биополимеры отличаются от неживого. Им характерна также хиральная чистота. Еще в 1848 г. Л. Пастер открыл зеркальную изомерию органических молекул, т.е. способность молекул существовать в двух зеркально-антиподных формах, что в науке получило название хиральности (греч. cheir – рука). Она присуща аминокислотам и сахарам. В природе белки содержат только «левые» аминокислоты, а нуклеиновые кислоты – только «правые сахара». Саморепликация может возникнуть и поддерживаться только в хирально чистой среде. А это означает, что в предбиологической органической среде должно было произойти разрушение зеркальной симметрии еще до возникновения саморепликации, т.к. в рацемате этот процесс практически невозможен. Это был необходимый этап, предшествующий возникновению жизни. Нарушение зеркальной симметрии происходило в первичном бульоне. Оно привело к формированию хирально чистой среды – остались только левые аминокислоты и правые сахара. Точного объяснения этому явлению пока не дано. Л. Пастер связывал появление хиральности с действием космического фактора. Однако это мнение не получило пока должного подтверждения. Разрушение хиральной чистоты в биосфере представляет опасность для человека, что было показано на препарате талидомид, который производился в рацемической форме и обладал тератогенным действием.

Из наиболее удачных определений жизни, с учетом вышесказанного, можно считать определение, данное Дж. Берналом: «Жизнь – это функция взаимодействия белков и нуклеиновых кислот на Земле». Этим определением, таким образом, допускается наличие во Все-

ленной других форм жизни.

К числу фундаментальных свойств, характеризующих жизнь, относят: самообновление, обусловленное потоком вещества и энергии; самовоспроизведение, обеспечивающее преемственность между сменяющими друг друга генерациями биологических систем; саморегуляцию, базирующуюся на потоке вещества, энергии и информации. Эти свойства обеспечивают основные признаки жизни, которым можно дать следующее описание.

Дискретность и целостность. Органический мир целостен, т.к. составляет систему взаимосвязанных частей, и в то же время он дискретен (лат. discretus – прерывистый). Органический мир состоит из отдельных единиц – организмов или особей. Каждый организм состоит из клеток, последние – из субклеточных структур (органелл), но функционируют они как единое целое.

Структурная организация. Живое построено из тех же химических элементов, что и неживое, но характеризуется сложностью химических соединений, обусловленной определенной упорядоченностью на молекулярном уровне. Структурная организация – характерное свойство живого на всех уровнях его организации. Наследственная информация осуществляется генами, но ни один ген вне генотипа не определяет развитие признака. Только единство нуклеиновых кислот и белков обусловливает существование живого на Земле.

Обмен веществ и энергии. Основное свойство живого – обмен веществ. Любой живой организм можно представить как открытую систему, поддерживающую непрерывный обмен веществ и энергии с окружающей средой. В живых организмах обмен веществ приводит к восстановлению разрушенных компонентов. Организм существует как открытая система, через которую идет непрерывный поток вещества и энергии. Структура живого непрерывно воспроизводится благодаря информации, заложенной в нуклеиновых кислотах. Живые организмы находятся в единстве с окружающей средой, а физические, химические и биологические свойства среды обеспечивают протекание всех процессов жизнедеятельности.

Репродукция или воспроизведение себе подобного. Благодаря этому свойству виды в природе реально существуют. Любой вид состоит из особей, каждая из которых смертна, но благодаря размножению, жизнь вида не прекращается. Размножение всех видов, населяющих Землю, обеспечивает существование биосферы.

Наследственность и изменчивость. Важнейшие свойства живого, связанные с передачей потомству от родителей наследственных признаков и с возможностью их изменяться под влиянием

факторов среды. Наследственность обеспечивает материальную преемственность между поколениями организмов. Благодаря наследственности, из поколения в поколение передаются признаки, обеспечивающие адаптацию (лат. adapto – приспособлять) организмов к окружающей среде. Хранение и передача наследственной информации осуществляются нуклеиновыми кислотами. Изменчивость – противоположное наследственности свойство, связанное с появлением признаков, несвойственных родительским особям. Признаки, обусловленные изменением структуры нуклеиновых кислот, могут или приводить к смерти новый организм, или позволяют ему выжить в изменившихся условиях среды. Наследственная изменчивость создает предпосылки для видообразования и эволюции.

Рост и развитие – свойство организма расти и развиваться за счет деления клеток и их дифференцировки. Благодаря росту меняются масса и линейные размеры организма, происходит дифференцировка тканей и органов. Организм достигает половой зрелости, после чего способен к репродукции. Организмы наследуют не готовые признаки, а определенную генетическую информацию, возможность развития тех или иных свойств. Эта наследственная информация реализуется во время индивидуального развития.

Раздражимость – свойство живого, благодаря которому организм непрерывно контактирует с окружающей средой, другими организмами. У одноклеточных оно проявляется в виде таксисов, у растений – в виде тропизмов, настий, а у высших животных – в виде рефлексов. Благодаря этому свойству достигается уравновешивание организмов с внешней средой: организмы избирательно реагируют на условия окружающей среды, способны извлекать из нее все необходимое для своего существования, а, следовательно, с ними связан столь характерный для живых организмов обмен веществ, энергии и информации. Свойство раздражимости связано с химическим строением самого субстрата жизни.

Внутренняя регуляция и гомеостаз. Любой организм, являясь открытой системой, сохраняет в то же время постоянство своей внутренней среды (гомеостаз) благодаря нейрогуморальной регуляции. Организмам свойственно постоянство химического состава. Саморегуляция в биологических системах осуществляется по принципу обратной связи. Так регулируются процессы считывания наследственной информации, обмена веществ, репродукции и т.д.

Современное естествознание исходит из представлений о разных уровнях организации живого, т.е. о различном проявлении форм движения материи в пределах органического мира. Выделяют следую-

щие основные уровни организации живого.

Молекулярно-генетический. Элементарными структурами этого уровня являются центральные управляющие системы – коды наследственной информации, передаваемые от поколения к поколению, а элементарными явлениями – воспроизведение кодов и кодонов по принципу матрицы, производство ими первичных генных структур. Путем репликации ДНК происходит копирование заключенной в генах биологической информации, что обеспечивает преемственность и сохранность свойств организмов в ряду поколений.

Клеточный. Элементарной структурой этого уровня является клетка, а элементарным явлением – деление клеток, их развитие. На этом уровне так же отмечается однотипность всех живых организмов. На клеточном уровне возможны биосинтез и реализация наследственной информации. Клеточный уровень у одноклеточных организмов совпадает с организменным. Этот уровень организации живого был доминирующим в архейскую эру.

Онтогенетический. Элементарные структуры этого уровня – организмы, а элементарные явления – онтогенез, дифференцировка и неизвестные еще в деталях механизмы, которые управляют упорядоченным во времени и пространстве индивидуальным развитием многоклеточных организмов. На организменном уровне обнаруживается многообразие форм жизни. В настоящее время на Земле обитает около 3 миллионов видов. Каждый вид состоит из отдельных индивидуумов, каждый из которых представляет элементарную единицу жизни. Вне особей в природе жизнь не существует. Нервная и гуморальная системы осуществляют саморегуляцию в организме и обусловливают определенный гомеостаз.

Популяционно-видовой. Элементарными структурами уровня являются популяции любого вида живых организмов, а элементарными явлениями – направленное изменение их генофонда. Последнее ведет к возникновению приспособлений и, в итоге, к видообразованию на основе естественного отбора. Популяция в силу возможностей межпопуляционных скрещиваний представляет собой открытую генетическую систему. Действие на генофонд популяции элементарных эволюционных факторов приводит к эволюционно значимым изменениям генофонда, которые составляют элементарные явления на данном уровне.

Биосферно-биогеоценотический. Элементарными структурами этого уровня являются биогеоценозы, а элементарными явлениями – переходы биогеоценозов из одного состояния (временного, неустойчивого динамического равновесия) в другое. Элементарное явление

на рассматриваемом уровне представлено вещественно-энергетическими круговоротами. Биогеоценозы, различаясь по видовому составу и характеристикам абиотической своей части, объединены на планете в единый комплекс – область распространения жизни, или биосферу.

Изучение живой природы проводят на четырех уровнях: молекулярно-клеточном, организменном, популяционно-видовом и биосферно-биоценотическом. Живая природа это сложная система, состоящая из таких иерархических биосистем как клетка, организм, популяция, вид, экосистема, биосфера.

Живое на планете Земля представлено в виде дискретных единиц – организмов, каждый из которых, с одной стороны, состоит из единиц, подчиненных ему уровней организации, а с другой – сам является единицей, входящей в состав надорганизменных биологических макросистем (популяций, биогеоценозов, биосферы в целом).

Следует отметить большое сходство дискретных единиц на низших уровнях организации живого и всевозрастающее различие на высших уровнях. На молекулярно-генетическом уровне обнаруживается однообразие дискретных единиц неклеточных форм, прокариот и клеточных форм жизни. Жизненный субстрат для всех них представлен четырьмя одинаковыми азотистыми основаниями, соединенными с пятиатомным углеводом и остатками фосфорной кислоты, образующими молекулы нуклеиновых кислот и 20-ю аминокислотами. Даже на клеточном уровне обнаруживается однотипность в строении для всех живых организмов. Однако, на организменном уровне отмечается многообразие форм жизни. Разнообразие видов – результат все усложняющихся пространственных комбинаций дискретных единиц низшего порядка, обусловливающих новые качественные особенности.

1.3. РОЛЬ БИОЛОГИИ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧА

Важность изучения биологии будущими врачами определяется тем, что биологические дисциплины представляют собой теоретическую основу медицины. На базе морфологических дисциплин сформировалась патологическая анатомия, на базе физиологии, биохимии, генетики – патологическая физиология. Такие сугубо прикладные разделы медицины, как терапия и хирургия базируются на данных анатомии, физиологии, биохимии. Эпидемиология опирается на достижения экологии, зоологии, паразитологии, микробиологии, вирусологии.

Для будущего врача крайне важны сведения по цитологии, патологии клетки, ее пролиферативных возможностях, наследственным болезням

человека, порокам развития, болезням адаптации, паразитарным болезням, клинике отравления ядовитыми грибами, растениями и животными, информации об использовании микотоксинов, фитотоксинов, зоотоксинов в качестве лекарственных препаратов, влиянию последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды на здоровье человека.

Важность изучения биологии для будущего врача определяется тем, что биология это прежде всего основа медицины, успехи которой связаны с успехами биологических наук. Например, открытие Л. Пастером (1822-1895) микробного происхождения процессов гниения и брожения, обусловило в медицине появление асептики и антисептики. На основе этого открытия начался поиск возбудителей заразных болезней, разработка принципов профилактики и рационального лечения инфекционных заболеваний. Открытие И.И. Мечниковым (1845-1916) явления фагоцитоза легло в основу современных представлений об иммунитете. Открытие Г. Менделем (1822-1884) законов наследования обусловило создание хромосомной теории наследственности. Не случайно академик И.В. Давыдовский (1897-1968) писал: «Медицина, взятая в плане теории, – это прежде всего общая биология».

Здоровье человека в значительной степени зависит от состояния окружающей среды. Знание биологических закономерностей необходимо для научно-обоснованного отношения человека к природе, использованию ее ресурсов, охране окружающей среды, разработки принципов профилактики заболеваний, обусловленных воздействием на организм человека абиотических и биотических факторов среды.

Роль биологии в системе подготовки врача определяется формированием ею его мировоззрения, с одной стороны, и выходом во врачебную практику, с другой. Мировоззрение врача складывается на основании изучения фундаментальных дисциплин – цитологии, генетики, молекулярной биологии, антропологии, экологии и эволюционного учения. Оно учит разумному бережному отношению к окружающей природе, к себе самому как к части этой природы, способствует выработке оценки последствий воздействий человека на среду обитания.

Современная биология находится в полосе открытий, практическое и методологическое значение которых для всего человечества трудно переоценить. В известном смысле можно считать, что во многом именно от успехов в области естественных наук будут зависеть перспективы будущего человечества.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

ГЛАВА II. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В СУЩЕСТВОВАНИИ ЖИВОГО

Изучение молекулярно-генетического уровня организации живого связано с рассмотрением структуры и функции нуклеиновых кислот. Нуклеиновые кислоты (лат. nucleus – ядро) – макромолекулы, впервые обнаруженные в ядрах клеток гноя Ф. Мишером в 1869 г. Однако на их роль в хранении генетической информации обратили внимание лишь после работ Дж. Уотсона и Ф. Крика (1953 г.). Различают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК). ДНК – носитель генетической информации, находится в хромосомах ядра клетки, в митохондриях, хлоропластах эукариот, в клетках прокариот, во многих вирусах. РНК служит для передачи и реализации генетической информации в клетках прокариот и эукариот. У многих вирусов РНК выполняет функцию первичного носителя генетической информации.

2.1. СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Мономером нуклеиновых кислот является нуклеотид, который состоит из азотистого основания, пентозы и остатка фосфорной кислоты (рис. 2.1.а). К первому атому углерода в молекуле пентозы С-1' присоединяется азотистое основание, а к пятому атому углерода С-5' с помощью эфирной связи – фосфат; у третьего атома углерода С-3' всегда имеется гидроксильная группа – ОН.

Соединение нуклеотидов в макромолекулу нуклеиновой кислоты происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с гидроксилом другого. Между ними устанавливается фосфодиэфирная связь (рис. 2.1.б), в результате чего образуется полинуклеотидная цепь (рис. 2.1.в). Сборка полинуклеотидной цепи осуществляется при участии фермента полимеразы. Он обеспечивает присоединение фосфатной группы следующего нуклеотида к гидроксильной группе в положении 3' предыдущего нуклеотида. Поэтому наращивание полинуклеотидной цепи происходит только на одном конце, где находится свободный гидроксил в положении 3'. Начало цепи всегда несет фосфатную группу в положении 5', что позволяет выделить в ней 5'- и 3' – концы. Часть нуклеотида, состоящая из азотистого основания и пен-

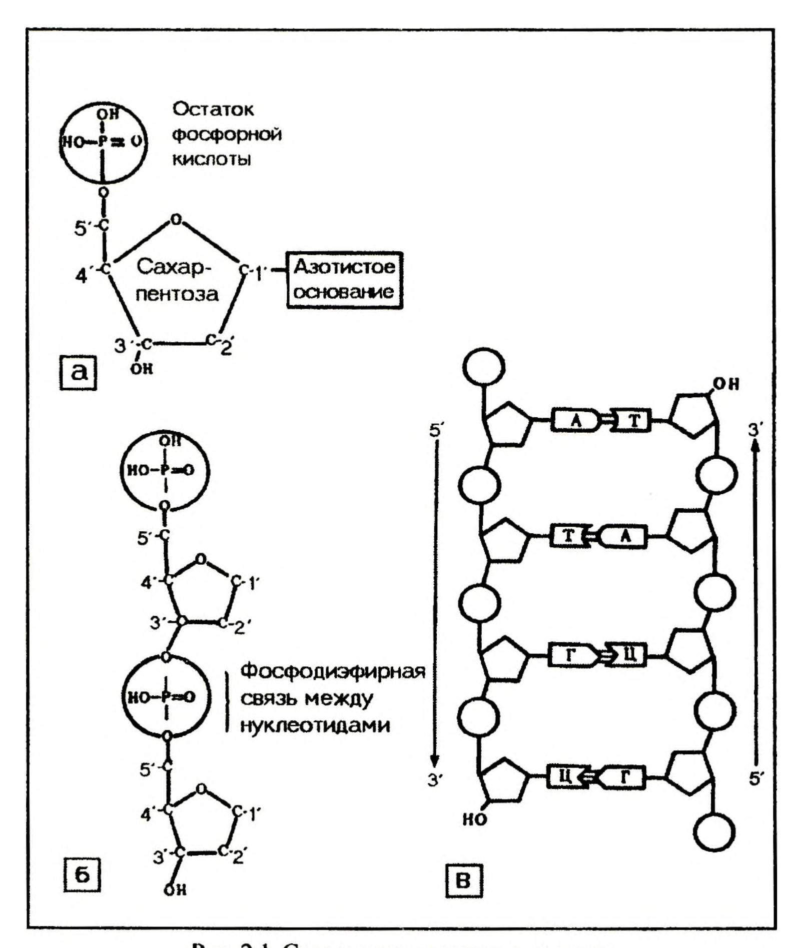


Рис. 2.1. Строение нуклеиновых кислот:
а - строение нуклеотида; б - соединение нуклеотидов в полинуклеотидную цепь; в - схема строения молекулы ДНК (по В.Н. Ярыгину, 1997).

тозы, получила название нуклеозида. Азотистые основания бывают пуриновые – аденин и гуанин (А, Г) и пиримидиновые – тимин, цитозин и урацил (Т, Ц, У). ДНК состоит из $2 \cdot 10^9$ и более мононуклеотидов.

Анализируя ДНК разного происхождения, Э. Чаргафф в 1949-1955 гг. сформулировал закономерности состава ДНК, вошедшие в науку под названием правил Чаргаффа:

а) количество аденина равно количеству тимина (А=Т);

б) количество гуанина равно количеству цитозина (Г=Ц);

в) количество пуринов равно количеству пиримидинов (Г+А=Ц+Т);

г) количество оснований с 6-аминогруппами равно количеству оснований с 6-кетогруппами (А+Ц=Г+Т);

д) соотношение оснований $\frac{А + Т}{Г + Ц}$ является величиной строго видоспецифичной.

Эти данные послужили ключом к разгадке структуры ДНК, описанной в 1953 г. Дж. Уотсоном, Ф. Криком и М. Уилкинсом. Они, после применения рентгеноструктурного анализа, предложили пространственную молекулярную модель ДНК в виде двойной спирали (рис. 2.2), которая хорошо объясняет физико-химические и биологические свойства ДНК и механизмы ее функции в клетке. Было показано, что диаметр спирали ДНК составляет 2 нм, длина шага – 3,4 нм. В каждый виток входит 10 пар нуклеотидов. Основные закономерности в строении ДНК были сформулированы в виде следующих постулатов.

1. Каждая молекула ДНК состоит из двух длинных антипараллельных полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль, закрученную вокруг центральной оси.

2. Каждый нуклеозид (пентоза + основание без остатка фосфорной кислоты) расположен в плоскости, перпендикулярной оси спирали.

3. Две цепи спирали скреплены водородными связями, образующимися между основаниями разных цепей.

4. Спаривание оснований высокоспецифично, пуриновые основания соединяются с пиримидиновыми и возможны пары только А:Т и Г:Ц.

5. Последовательность оснований одной цепи может значительно варьировать, но последовательность их в другой цепи должна быть комплементарна ей. Таким образом, последовательность оснований в одной цепи определяет строго комплементарную ей последовательность в другой.

Антипараллельность полинуклеотидных цепей обеспечивается соединением одной цепи 5'-концом с 3'-концом другой цепи и наоборот. За разработку пространственной молекулярной модели ДНК Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинсон были удостоены в 1962 г. Нобелевской премии.

В структурной организации молекулы ДНК можно выделить первичную структуру – полинуклеотидную цепь, вторичную структуру – две комплементарные друг другу и антипараллельные полинуклеотидные цепи, соединенные водородными связями, и третичную структуру – 3-х мерную спираль с приведенными выше пространственными характеристиками (рис. 2.2).

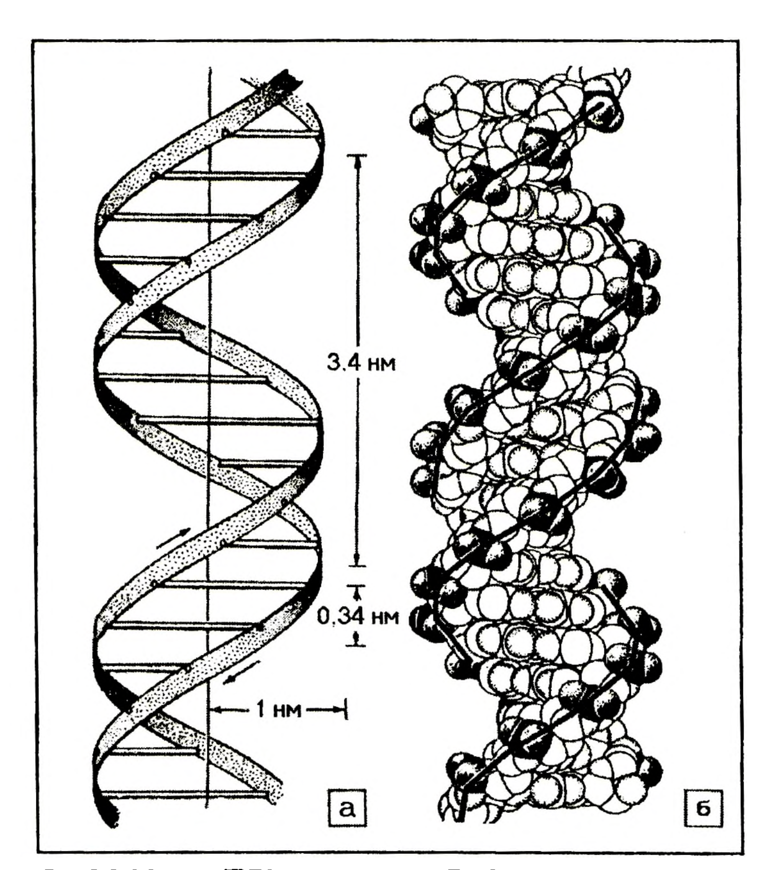


Рис 2.2. Модель ДНК, предложенная Дж. Уотсоном и Ф. Криком:
а - схема двуцепочечной спиральной структуры; б - пространственная модель атомного строения.

ДНК способна к удвоению (репликации). Это очень сложный процесс. Сначала с помощью фермента геликазы происходит деспирализация молекулы, в результате чего удвоенная спираль ДНК в отдельных зонах расплетается, разделяясь на две цепочки, каждая из которых служит матрицей для синтеза двух комплементарных цепей. В результате образуются две молекулы ДНК, имеющие идентичную молекулярную структуру (рис. 2.3). Области расхождения полинуклеотидных цепей в зонах репликации называются репликационными вилками. В этих областях при участии фермента ДНК-полимеразы синтезируются ДНК двух новых дочерних молекул. В процессе син-

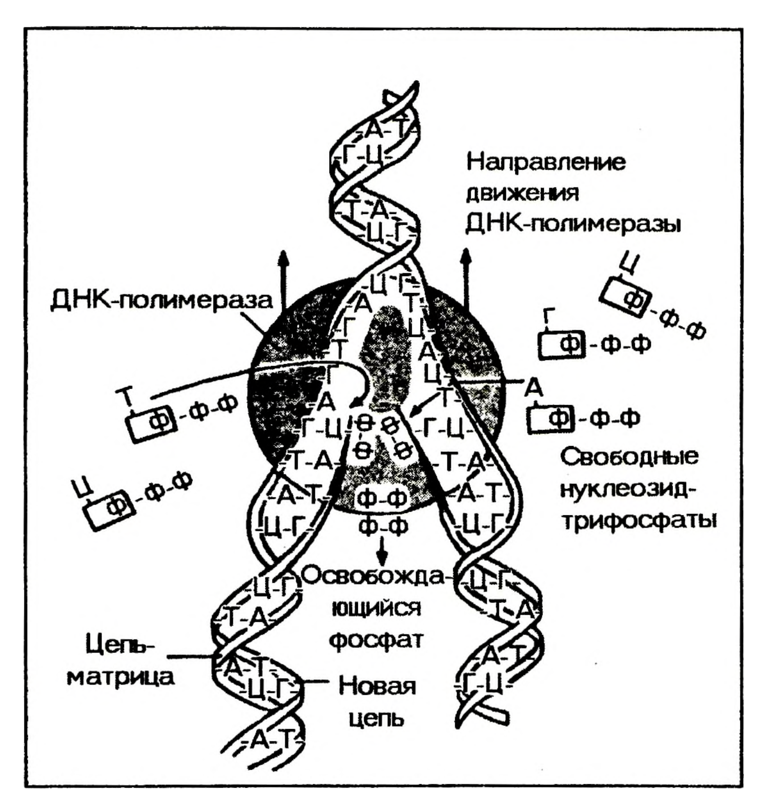


Рис. 2.3. Репликация молекулы ДНК (по Н. Грин и соавт., 1990).

теза репликационная вилка движется вдоль материнской спирали, захватывая все новые зоны.

Фрагмент ДНК от точки начала репликации до точки ее окончания образует единицу репликации – репликон. Эукариотические хромосомы содержат большое число репликонов. В связи с этим удвоение молекулы ДНК, расположенной вдоль эукариотической хромосомы, начинается в нескольких точках. В разных репликонах удвоение может идти в разное время или одновременно. Способность ДНК-полимеразы осуществлять сборку полинуклеотида в направлении от 5'- к 3'- концу при антипараллельном соединении двух цепей ДНК означает, что процесс репликации должен протекать на них по-разному. Если на одной из матриц (3'- 5') сборка новой цепи происходит от 5'-, к 3'- концу, она постоянно удлиняется на 3'- конце. Другая цепь, синтезируемая на матрице (5'–3') должна была бы расти от 3'- к 5'- концу. Это противоречит направлению

действия фермента ДНК-полимеразы. Синтез второй цепи ДНК осуществляется короткими фрагментами (фрагменты Оказаки) также в направлении 5'- к 3'- концу.

Различают три основных вида репликации ДНК: консервативная, полуконсервативная и дисперсная. При всех трех способах репликации дочерняя ДНК состоит из равных количеств родительской и вновь синтезированной ДНК. Различно только распределение родительской ДНК в дочерних молекулах. При консервативной репликации половина дочерних молекул построена полностью из нового материала и половина – полностью из старого; при полуконсервативной и дисперсивной репликации каждая из дочерних молекул строится наполовину из старого материала, наполовину из нового. Однако полуконсервативную и дисперсивную схемы можно различить после репликации дочерних молекул: при полуконсервативной репликации 50% дочерних молекул второго поколения будет состоять наполовину из нового, наполовину из старого материала (как и молекулы первого поколения), а другие 50% – полностью из нового материала; при дисперсивной репликации все молекулы второго поколения будут содержать одну четверть старого материала и три четверти нового.

Молекула РНК – одноцепочная, в состав нуклеотидов входят азотистые основания аденин, гуанин, цитозин и вместо тимина – урацил. При петлеобразном складывании отдельные комплементарные участки могут спариваться, образуя спираль. Существует несколько видов РНК: информационная (иРНК), транспортная (тРНК) и рибосомная (рРНК).

Все виды РНК (кроме вирусных) синтезируются на молекуле ДНК путем транскрипции. При этом сначала образуется более длинный предшественник – первичный транскрипт, который затем, благодаря процессингу (англ. processing – обработка), превращается в более короткую РНК. Первичный транскрипт и промежуточные продукты процессинга известны под названием проРНК. При процессинге цепь РНК укорачивается, во-первых, за счет отщепления концевых отрезков или фрагмента из середины цепи и сплайсинга оставшихся частей (англ. gene splicing – сращивание гена), во-вторых, за счет присоединения новых концевых последовательностей нуклеотидов, в-третьих, происходит модификация нуклеотидов путем их метилирования, гидрирования.

Транспортная РНК. Число нуклеотидов тРНК не превышает 76-85, мол. масса равна 25-28 тыс. дальтон. тРНК составляет 10% всей клеточной РНК. Эти РНК не связаны с какими-либо частицами. При реализации генетической информации каждая тРНК присоединяет и

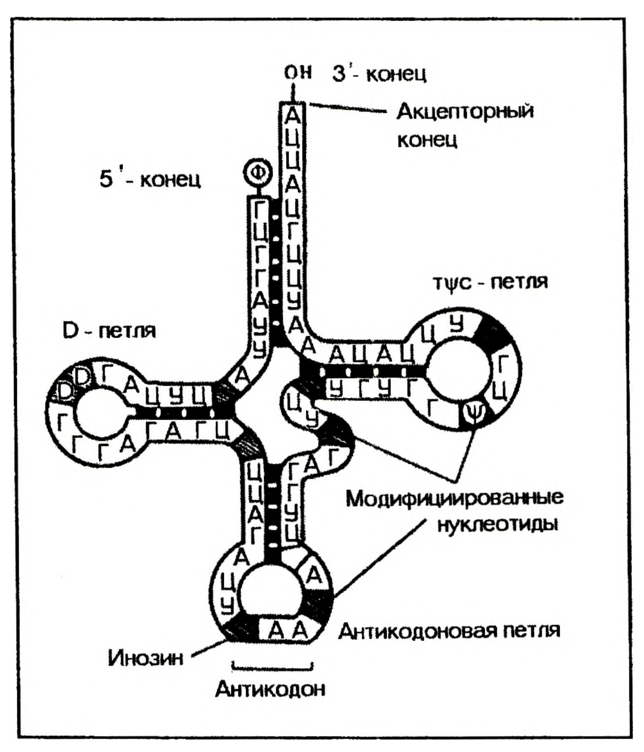


Рис 2.4. Строение молекулы тРНК (по R.W. Holley et al., с изменениями).

переносит определенную аминокислоту. В результате комплементарного соединения оснований, находящихся в разных участках полинуклеотидной цепи тРНК, она приобретает структуру, напоминающую по форме лист клевера (рис. 2.4). В ней выделяют четыре части, выполняющие различные функции. Первая часть – акцепторный «стебель» образуется двумя комплементарно соединенными концевыми частями. Он состоит из семи пар оснований. 3'-конец этого стебля несколько длиннее. Он формирует одноцепочный участок, который заканчивается последовательностью ЦЦА со свободной ОН-группой. К этому концу присоединяется транспортируемая аминокислота. Три остальные части представляют собой комплементарно спаренные последовательности нуклеотидов, которые заканчиваются неспаренными участками, образующими петли. Средняя часть состоит из пяти пар нуклеотидов и содержит в центре своей петли антикодон (три нуклеотида, комплементарные кодону иРНК, кото-

рый шифрует аминокислоту, транспортируемую данной тРНК к месту синтеза пептида).

Различные виды тРНК характеризуются постоянством нуклеотидной последовательности, которая чаще всего состоит из 76 нуклеотидов. Варьирование их числа связано с изменением количества нуклеотидов в дополнительной петле. Первичная структура тРНК, определяемая последовательностью нуклеотидов, формирует вторичную структуру тРНК в форме листа клевера. Вторичная структура обусловливает трехмерную третичную структуру, для которой характерно образование двух перпендикулярно расположенных двойных спиралей. Установлено существование нескольких видов тРНК, способных соединяться с одним и тем же кодоном. В результате в цитоплазме клеток встречается около 40 различных молекул тРНК, а не 61 вид по количеству кодонов. Этого количества достаточно, чтобы транспортировать 20 разных аминокислот к месту сборки полипептида в рибосоме.

Рибосомная РНК. Известно три вида рибосомной РНК.

5S-РНК – число нуклеотидов 120-121, мол. масса 40 тыс. дальтон. Ассоциирована с большой субчастицей рибосомы. Молекула содержит 3-4 спаренных спиральных участка и, вероятно, обладает вторичной структурой типа клеверного листа.

5,8S-РНК – число нуклеотидов 130-160, мол. масса 45-55 тыс. дальтон, соединена в рибосоме водородными связями с рРНК. Содержит много модифицированных оснований.

рРНК – составляет 85% всей РНК клетки. Бывает легкой ($рРНК_1$), которая включает 1600-2000 мононуклеотидов с мол. массой 700 тыс. дальтон и тяжелой ($рРНК_2$), состоящей из 3200-5200 мононуклеотидов с мол. массой 1700 тыс. дальтон. Легкая находится в малой, а тяжелая рРНК – в большой субчастице рибосомы.

Рибосомные РНК являются не только структурным компонентом рибосом, но и обеспечивают связывание их с определенной нуклеотидной последовательностью иРНК. Этим устанавливаются начало и рамка считывания при образовании пептидной цепи. Кроме того, рибосомы РНК обеспечивают взаимодействие рибосомы и тРНК.

Информационная или матричная (иРНК). Число нуклеотидов от 300 до 3 000, мол. масса до 10^4 тыс. дальтон, составляет около 5% всей клеточной РНК. В зависимости от необходимого количества информации молекула может быть различной величины. Она одноцепочная, но имеет комплементарно спаренные петли. По обе стороны участка молекулы, несущего информацию, находятся неинформативные последовательности: начальная последовательность (лидер) на 5' – конце и концевая последовательность на 3' – конце. Синтез иРНК

начинается с обнаружения РНК-полимеразой участка в молекуле ДНК, который указывает место начала транскрипции – промотора. Две цепи ДНК в этом месте расходятся, и на одной из них фермент осуществляет синтез иРНК. Сборка нуклеотидов в цепь происходит с соблюдением их комплементарности нуклеотидам ДНК. Поскольку РНК-полимераза способна собирать полинуклеотид лишь от 5'-конца к 3'-концу матрицей для транскрипции может служить только одна из двух цепей ДНК, которая обращена к ферменту своим 3'-концом (3' – 5'). Такая цепь называется кодогенной. РНК-полимераза, продвигаясь вдоль кодогенной цепи ДНК, осуществляет точное переписывание информации, пока не повстречает специфическую нуклеотидную последовательность – терминатор транскрипции, где фермент отделяется как от матрицы ДНК, так и от вновь синтезированной иРНК. Фрагмент молекулы ДНК, включающий промотор, транскрибируемую последовательность и терминатор, образует единицу транскрипции – транскриптон.

2.2. ОРГАНИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА У НЕКЛЕТОЧНЫХ ФОРМ, ПРО- И ЭУКАРИОТ

К неклеточным формам жизни относятся вирусы и бактериофаги (рис. 2.5). Вирусы (лат. virus – яд) – неклеточные формы жизни, способные проникать в определенные живые клетки и размножаться только внутри этих клеток. Бактериофаги – вирусы бактерий. В вирусах присутствует всегда один тип нуклеиновой кислоты (либо ДНК, либо РНК), поэтому все вирусы делят на ДНК-содержащие и РНК-содержащие. Нуклеиновая кислота является носителем наследственной информации.

Все вирусы разделяют на простые и сложные. Простые вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки (капсида). Сложные вирусы помимо нуклеиновой кислоты и белков капсида могут содержать липопротеиноидную мембрану, углеводы и неструктурные белки. Размеры вирусов колеблются от 15 до 350 и даже 2000 нм. Молекулярная масса вирусных ДНК достигает около 200×10^6, а вирусных РНК – от 10^6 до 15×10^6. Формы нуклеиновых кислот многообразны. Наряду с двухцепочными ДНК и одноцепочными РНК встречаются одноцепочные ДНК и двухцепочные РНК. ДНК могут иметь линейную и кольцевую структуры. РНК, как правило, линейны и у некоторых вирусов могут быть представлены набором фрагментов, причем каждый фрагмент несет определенную часть генетической информации, необходимой для репродукции вируса.

У прокариот наследственный материал представлен единственной

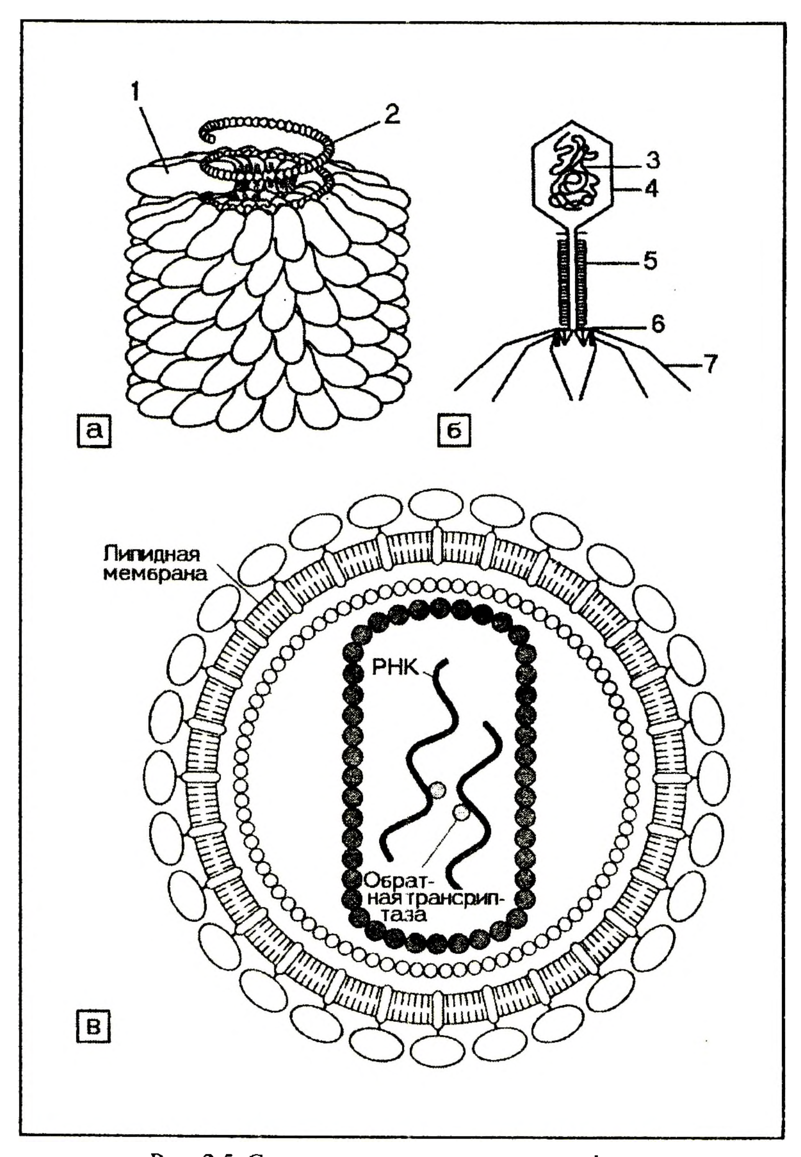


Рис. 2.5. Схема строения внеклеточных форм:
а - вирус табачной мозаики (1 - белковая частица; 2 - молекула РНК); б - бактериофаг Т2 (3 - ДНК; 4 - головка; 5 - хвост; 6 - базальная пластинка; 7 - нити); в - вирус иммунодефицита человека (по К. Свенсон, П. Уэбстер, 1980 и Р. Галло, 1987).

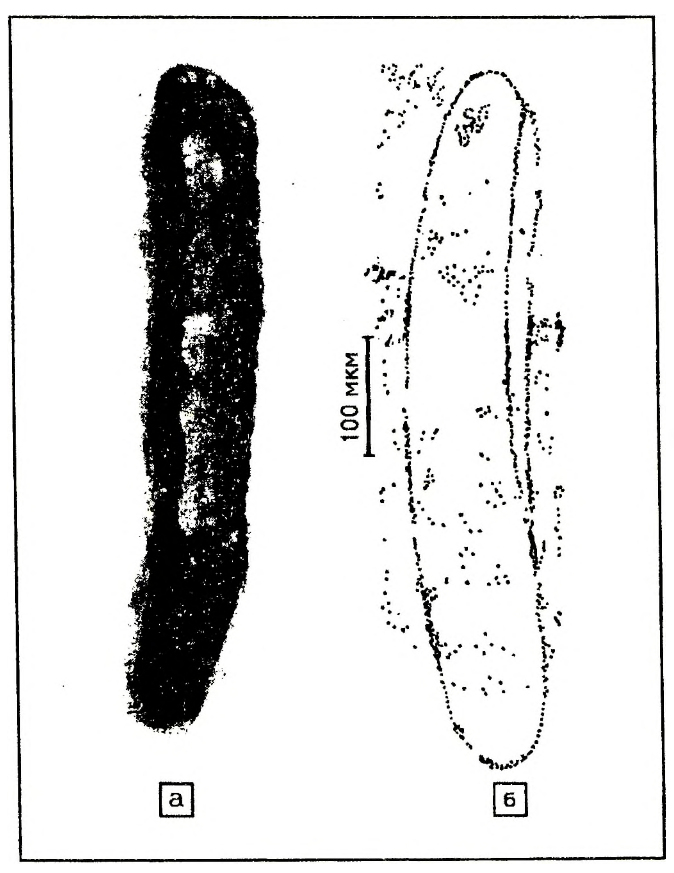


Рис 2.6. Кишечная палочка Escherichia coli:
а - общий вид (светлая часть занята ДНК); б - авторадиограмма кольцевой хромосомы, ДНК помечена тритием; на правой стороне видно начало репликации (по С.М. Гершензону, 1979).

кольцевой молекулой ДНК, которая располагается в цитоплазме клетки (рис. 2.6). У кишечной палочки длина ДНК составляет около 1 мм. Она содержит $4x10^6$ пар нуклеотидов, образующих около 4000 генов. Основная масса ДНК прокариот (около 95%) активно транскрибируется в каждый данный момент времени. У прокариот не обнаружено гистонов, обеспечивающих нуклеосомную организацию хроматина эукариот. Молекуле ДНК прокариот присуща укладка в виде петель. Она комплексируется с некоторыми гистоновыми белками, образуя

нуклеоид, который менее устойчив по сравнению с хроматином эукариот.

У эукариот в интерфазном ядре наследственный материал представлен хроматином (греч. chroma, род.пад. chromatos – цвет, краска). При переходе клетки к митозу, хроматин приобретает вид окрашенных телец – хромосом. Интерфазную и метафазную формы существования хромосом расценивают как два полярных варианта их структурной организации.

Кроме ДНК, хроматин содержит много разных белков, среди которых больше всего гистонов – положительно заряженных щелочных белков с молекулярной массой 10-20 тыс. дальтон. На долю гистонов приходится до 80% белков хроматина. Гистоны связаны с ДНК в виде субъединиц нуклеосом. Их делят на 5 классов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Гистоны H3 и H4 богаты аргинином, являются наиболее консервативными. Их аминокислотный состав одинаков даже у таких отдельных видов как корова и горох. Гистоны H2A и H2B относятся к белкам, умеренно обогащенным лизином. Гистон H1 представляет класс белков, состоящих из нескольких близкородственных белков с перекрывающимися последовательностями аминокислот. У этих белков обнаружены значительные межвидовые и межтканевые вариации. Количество и качество гистонов влияет на степень компактности и активности хроматина.

Согласно распространенной точке зрения хроматин представлен спирализованными нитями. Выделяют четыре уровня упаковки генетического материала эукариот: нуклеосомный, супернуклеосомный, хроматидный, метафазной хромосомы (рис. 2.7).

Нуклеосомный или нуклеосомная нить. Этот уровень организации хроматина обеспечивается объединением двух копий гистоновых белков H2A, H2B, H3, H4. Они образует белковые тела, напоминающие по форме шайбу – коры, образованные из восьми молекул (по 2 молекулы каждого вида). Молекула ДНК спирально накручивается на белковые коры (рис. 2.7.а). При этом с каждым кором в контакте оказывается участок ДНК, состоящий из 146 пар нуклеотидов, образующих 1,75 оборота (рис. 2.7.б). Остальные 54 пары нуклеотидов ДНК формируют участок не связанный с белками сердцевины – линкер, который соединяет две соседние нуклеосомы и переходит в ДНК следующей нуклеосомы.

В опытах in vivo показано, что структура нуклеосомной нити зависит от концентрации хлорида натрия. Так, при концентрации NaCl 100 Ммоль на одном витке хроматиновой нити умещается 7-8 нуклеосом. При снижении концентрации NaCl на витке остается 3-4 нуклеосомы,

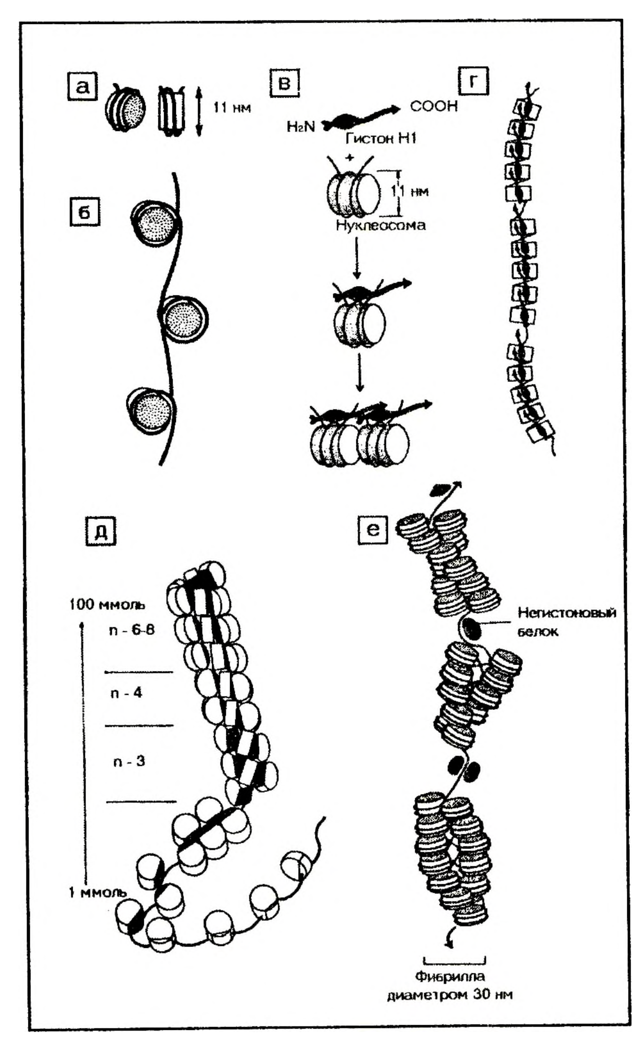


Рис. 2.7. Молекулярная организация хромосомы:

а - свободная нуклеосомная частица; б - нуклеосомная нить; в - соединение соседних нуклеосом с помощью гистона; г - цепочка хроматиновых глыбок, образуемых нуклеосомами и разделёнными участками ДНК, свободными от белковых тел; д - зависимость нуклеосомной структуры хроматина от концентрации NaCl (100 мМоль NaCl - 6-8 нуклеосом в одном витке хроматиновой нити, при снижении концентрации соли число нуклеосом уменьшается); е - интерфазная хромонема (по В.Н. Ярыгину, 1997 и Ф. Фогель, А. Мотульский, 1989).

а при отсутствии соли нуклеосомы мало контактируют одна с другой (рис. 2.7.д). Нуклеосомный уровень упаковки хроматина играет как регуляторную, так и структурную роль, обеспечивая плотность упаковки ДНК в 6-7 раз.

В результате нуклеосомной организации хроматина двойная спираль ДНК диаметром 2 нм со средней длиной 5 см приобретает диаметр 10-11 мкм и длиной 2 см.

Супернуклеосомный или хроматиновая фибрилла. Дальнейшая компактизация нуклеосомной нити обеспечивается гистоном H1, который соединяясь с линкерной ДНК и с двумя соседними белковыми телами, сближает их друг с другом (рис. 2.7.в). Такая хроматиновая фибрилла, называемая также элементарной, имеет диаметр 30 нм. и длину 1,2 мм (рис. 2.7.г). Нуклеосомные цепочки хроматина укладываются так, что возникает не хаотичная агрегация, а линейное чередование нуклеотидов вдоль компактизированной молекулы ДНК. Второй супернуклеосомный уровень складки хроматина обеспечивает 40-кратное уплотнение ДНК, которая становится практически недоступной для взаимодействия с ферментами, резко падает способность хроматина связываться с РНК-полимеразой и другими регуляторными белками. Таким образом, второй уровень компактизации ДНК может играть роль фактора инактивирующего гена.

Хроматидный (петлевой) уровень упаковки хроматина. Супернуклеосомная нить спирализуется с образованием петель и изгибов, которая в дальнейшем составляет основу хроматиды. Их можно увидеть в профазе митоза и при деконденсации хромосом в телофазе. Нить ДНК в связи с белками укорачивается в 10-20 раз (рис. 2.7.е).

Метафазная хромосома. Вступление клетки из интерфазы в митоз сопровождается суперкомпатизацией хроматина, в результате чего хромосомы становятся хорошо различимыми. Этот процесс, начинаясь в профазе, достигает своего максимального выражения в метафазе и анафазе митоза. Митотическая суперспирализация облегчает расхождение хромосом к полюсам митотического веретена в анафазе митоза.

Изучение профазных хромосом показывает, что процесс конденсации хромосомного материала включает образование из фибрилл дезоксирибонуклеотида нитчатых хромонемных структур. В поздней анафазе и ранней телофазе можно видеть признаки хромонемной организации хромосом. Сближенные в линейном порядке хромомеры образуют толстые (0,1-0,2 мкм) хромосомные нитчатые структуры, хорошо заметные в световом микроскопе.

Участки интерфазной хромонемы, подвергаясь компактизации,

образуют структурные блоки, которые выявляются в интерфазном ядре в виде глыбок хроматина.

В зависимости от состояния хроматина выделяют эухроматиновые участки с меньшей плотностью упаковки в неделящихся клетках и потенциально транскрибируемые и гетерохроматиновые участки с компактной организацией и генетической инертностью, поскольку не происходит транскрипции информации. Различают конститутивный и факультативный гетерохроматин.

Конститутивный гетерохроматин содержится в околоцентромерных и теломерных участках хромосом, на протяжении некоторых внутренних фрагментов отдельных хромосом. Полагают, что конститутивный гетерохроматин обеспечивает поддержание общей структуры ядра, прикрепление хроматина к кариолемме, участвует во взаимном узнавании хромосом в мейозе, разделении соседних структурных генов и в процессах регуляции их активности.

Факультативный гетерохроматин информативен, ибо содержит гены и может переходить в эухроматин. Примером факультативного гетерохроматина служит тельце полового хроматина, которое образуется в норме в клетках организмов гомогаметного пола.

Образование факультативного гетерохроматина за счет генетического материала других хромосом сопровождает процесс клеточной дифференцировки, служит механизмом выключения из активной функции групп генов, транскрипция которых не требуется в клетках данной специализации.

Хромосомная ДНК состоит из более чем 10^8 пар азотистых оснований, из которых образуются информативные блоки – гены, расположенные линейно и содержащая информацию для синтеза полипептида или РНК (рРНК, тРНК). На их долю приходится до 25% ДНК. Между генами находятся спейсеры – неинформативные отрезки ДНК разной длины. Избыточные гены представлены большим числом (до 10^4) идентичных копий, например, гены для тРНК, рРНК, гистонов. В ДНК встречаются последовательности одних и тех же нуклеотидов. Они могут быть умеренно повторяющимися и высоко повторяющимися последовательностями. Умеренно повторяющиеся последовательности достигают 300 пар нуклеотидов с повторениями 10^2 -10^4 и представляют чаще всего спейсеры, избыточные гены. Высокоповторяющиеся последовательности (10^5 -10^6) образуют конститутивный гетерохроматин. Около 75% всего хроматина не участвует в транскрипции, он приходится на высокоповторяющиеся последовательности и нетранскрибируемые спейсеры.

2.3. КОДИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Генетическая информация закодирована в ДНК. Г.А. Гамовым (1904-1968) было высказано предположение, что кодирование информации в молекулах ДНК должно осуществляться сочетаниями нескольких нуклеотидов. Для шифровки 20 незаменимых аминокислот при наличии в составе ДНК четырех видов нуклеотидов может быть использован лишь триплетный код, в котором каждая аминокислота шифруется тремя стоящими рядом нуклеотидами. Генетический код (табл. 2.1.) был выяснен М. Ниренбергом и Х.Г. Корана в 1965 г., за что они были удостоены Нобелевской премии.

Таблица 2.1. **Генетический код иРНК**

1-ый нуклеотид	2-ой нуклеотид				3-ий нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	Фен Фен Лей Лей	Сер Сер Сер Сер	Тир Тир Термн Термн	Цис Цис Термн Три	У Ц А Г
Ц	Лей Лей Лей Лей	Про Про Про Про	Гис Гис Глн Глн	Арг Арг Арг Арг	У Ц А Г
А	Иле Иле Иле Мет	Тре Тре Тре Тре	Асн Асн Лиз Лиз	Сер Сер Арг Арг	У Ц А Г
Г	Вал Вал Вал Вал	Ала Ала Ала Ала	Асп Асп Глу Глу	Гли Гли Гли Гли	У Ц А Г

Сокращенные названия аминокислот:

Ала – аланин; Арг – арганин; Асн – аспаргин; Асп – аспаргиновая кислота; Вал – валин; Гис – гистидин; Гли – глицин; Глн – глутамин; Глу – глутаминовая кислота; Иле – изолейцин; Лей – лейцин; Лиз – лизин; Мет – метеонин; Про – пролин; Сер – серин; Тир – тирозин; Тре – треонин; Три – триптофан; Фен – фенилаланин; Цис – цистеин; Термн – терминальный кодон.

Результаты этих работ явились самым значительным шагом в молекулярной биологии для понимания жизненных процессов. Постулаты кода имеют следующие формулировки:

1) Генетический код триплетный. Триплет иРНК получил название кодона.

2) Генетический код является вырожденным, т.к. одной аминокислоте соответствует, как правило, более чем один кодон. В кодонах для одной аминокислоты первые два нуклеотида чаще всего одинаковы, а третий варьирует.

3) Нуклеотидная последовательность считывается в одном направлении подряд, триплет за триплетом. Кодоны не перекрываются.

4) АУГ представляет стартовый кодон.

5) УАГ (амбер), УАА(охре), УГА (опал) – кодоны терминаторы.

6) Генетический код универсален, он един для всех организмов и вирусов.

Структура ДНК, материального носителя наследственности, – ключ к пониманию химии жизни. Изучение этой структуры, тесно связанной с функциями генов, способствовало решению многих вопросов: как воспроизводятся гены? какова природа мутаций? каким образом гены определяют структуру белка? Однако все ответы, подсказанные знанием структуры ДНК, представляли собой новые гигантские проблемы, поскольку функция ДНК оставалась, а отчасти и сейчас остается не разгаданной во многих деталях и, кроме того, все эти ответы требовали экспериментального подтверждения. Раскрытие структуры ДНК вызвало лавину биологических исследований и формирование новых гипотез и теорий.

КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

ГЛАВА III. БИОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Цитология (греч. cytos – клетка, logos – наука) – раздел биологии, занимающийся изучением структурной и функциональной организации клетки как единицы живого. *Предмет цитологии* – клетки одноклеточных (бактерии, протисты, водоросли, грибы), а также многоклеточных (животные, растения, грибы) организмов. *Задачи цитологии* – изучение строения и функций клеток, их химического состава, взаимосвязи друг с другом в многоклеточном организме, размножения и развития, приспособлений к условиям окружающей среды.

Открытие клетки связано с именами ученых микроскопистов – Роберта Гука (1635-1703), М. Мальпиги (1628-1694), Н. Грю (1641-1712) и других, описавших клеточное строение многих растительных объектов, а также с именем А. Левенгука (1632-1723), впервые наблюдавшего простейших, сперматозоиды, бактерии, эритроциты и их движение в капиллярах. Следует отметить, что микроскописты XVII-XVIII веков обращали внимание в первую очередь на хорошо заметную оболочку клетки.

3.1. КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ, ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

В 1825 г. Я. Пуркине впервые отметил наличие ядра в курином яйце и показал, что клетка заполнена полужидким веществом, которое он назвал протоплазмой (греч. protos – первый, plasma – оформленное). В 1831 г. английский ботаник Р. Броун и в 1836 г. чешский ученый Г. Валентин обнаруживают ядро в растительных и животных клетках. В 1838 г. немецкий ботаник М. Шлейден делает вывод, что ядро является важнейшей составной частью клетки, и с ним связано образование новых клеток. Таким образом, открытие клетки не является заслугой какого-то одного ученого. Это коллективный труд многих исследователей на протяжении почти двух столетий.

В 1839 г. немецкий зоолог Т. Шванн опубликовал труд «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений», в котором были заложены основы клеточной теории. В этой работе Т. Шванн пришел к важным выводам:

1). Клетка является главной структурной единицей всех растительных и животных организмов.

2). Процесс образования клеток обусловливает рост, развитие и дифференцировку растительных и животных тканей.

3). Клетка в определенных границах есть индивидуум, некое самостоятельное целое, а организм – своеобразная их сумма.

4). Новые клетки возникают из цитобластемы.

Первых два вывода Т. Шванна сохраняют достоверность и сегодня, чего нельзя сказать о последних, которые представляет исторический интерес.

Дальнейшее развитие клеточной теории связано с именем немецкого врача и ученого Рудольфа Вирхова, который в 1858 г. опубликовал свой труд «Целлюлярная патология». Р. Вирхов впервые подходит к объяснению патологического процесса материалистически, показав связь его в организме с морфологическими структурами, с определенными изменениями в строении клеток. Р. Вирхов опровергает ошибочный тезис Т. Шванна о цитобластеме и взамен выдвигает другой: «Omnis cellula e cellula» – каждая клетка из клетки, что блестяще подтвердилось дальнейшим развитием биологии.

На основании результатов изучения клетки в XX веке, полученных с помощью современных методов, завершилось формирование современной клеточной теории, основные положения которой сформулированы в виде следующих постулатов.

1. Клетка – основная единица строения и развития всех живых организмов.

2. Клетки одноклеточных и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу и важнейшим проявлениям жизнедеятельности.

3. Размножение клеток происходит путем деления материнской клетки.

4. Клетки многоклеточных организмов специализированы по функциям и образуют ткани, а клетки специализированных тканей формируют органы.

Клеточная теория – одно из крупнейших обобщений естествознания XIX века, которое обусловило прогресс естествознания. Создание клеточной теории имело большое значение для утверждения современных представлений во всех областях биологии и медицины.

3.2. БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Все живое представлено или отдельно живущими клетками, или целостными ансамблями клеток (многоклеточные организмы). Его принято разделять на два надцарства: Прокариоты и Эукариоты. Надцарство Прокариоты включает два царства – Археобактерии и Бак-

терии (в т.ч. Циоанобактерии или Сине-зеленые водоросли). Надцарство Эукариоты включает царства – Грибы, Растения и Животные.

Прокариотические клетки лишены ядра. У них нет обособленной от остальной цитоплазмы ДНК-содержащей структуры. В составе цитоплазмы прокариотических клеток нет особых структур – органелл. Прокариоты мельче эукариот (0,5-3-5 мкм), структурно проще организованы и, вероятно, представляют собой более древнюю группу организмов (рис. 2.6).

Клетки эукариотических организмов крупнее (13 мкм), обладают сложно организованным ядром и в их цитоплазме выделяются обязательные внутриклеточные структуры – органеллы.

Клетка – элементарная, живая, ограниченная активной мембраной система биополимеров, образующих ядро и цитоплазму, участвующих в единой совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом и подчиненная высшим регуляторным механизмам (эндокринной, нервной, гуморальной систем) со стороны целостного организма. Клетка является элементарной структурно-функциональной генетической единицей всех живых организмов, обеспечивая в них обмен веществ и энергии, размножение, рост и развитие, раздражимость и движение, наследственность и изменчивость, гомеостаз.

Структурными компонентами эукариотической клетки являются цитоплазма и ядро, которые отграничены от соседних клеток плазмолеммой (рис. 3.1).

Плазмолемма или клеточная оболочка (греч. plasma – вылепленное, lemma – оболочка), имеет жидкостно-мозаичное строение (рис. 3.2.б). Она состоит из двойного слоя липидных молекул: неполярных гидрофобных поверхностей, обращенных друг к другу, и полярных гидрофильных, обращенных к цитоплазме и внешней среде. В мембрану встроены белки, участки молекул которых, богатые полярными аминокислотами, взаимодействуют с гидрофильными поверхностями липидов. Неполярные участки белков вступают в контакт с гидрофобными поверхностями мембраны (рис. 3.2.а). В животных клетках на наружной поверхности плазмолеммы находится гликокаликс толщиной 10-20 нм, который в химическом отношении представляет комплексы полисахаридов с белками (гликопротеины) и жирами (гликолипиды), а в растительной клетке имеется клеточная стенка, образованная целлюлозой. В состав плазмолеммы входят белки-ферменты, транспортные, рецепторные и структурные белки.

П. Агре и сотр. (1993) выделили в мембране белки с функцией переносящего воду канала, которые получили название аквапоринов

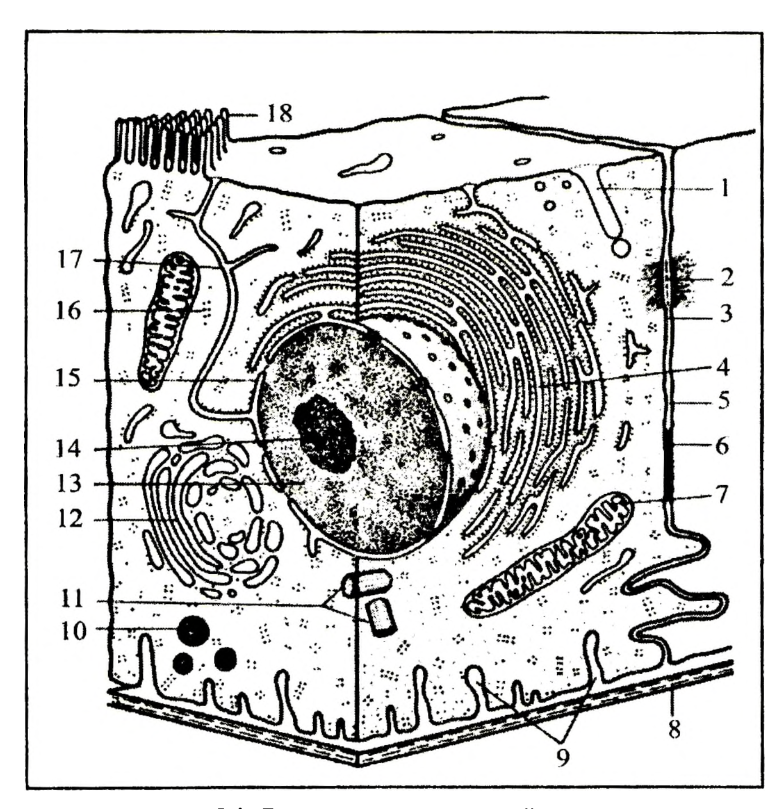


Рис. 3.1. Схема строения животной клетки:
1 - пиноцитозные канальцы; 2 - десмосома; 3 - межклеточная щель; 4 - гранулярная эндоплазматическая сеть; 5 - клеточная мембрана; 6 - плотный контакт; 7 - митохондрия; 8 - базальная мембрана; 9 - базальные лакуны; 10 - лизосомы; 11 - центриоли; 12 - аппарат Гольджи; 13 - хроматин; 14 - ядрышко; 15 - ядерная оболочка с порами; 16 - рибосомы; 17 - гладкая эндоплазматическая сеть; 18 - микроворсинки (по Э. Хадорн, Р. Венер, 1989).

(лат. aqua – вода и греч. porus – канал). Аквапорины обнаружены в мембранах клеток головного мозга, эндокринных желез, почек, эндотелия кровеносных сосудов, в хориоидальном сплетении.

Аквапоринам принадлежит определенная роль в поддержании водного гомеостаза головного мозга. Повышение водной проницаемости гематоэнцефалического барьера, сопровождающегося отеком головного мозга, связано с активностью аквапоринов. Аквапорины рассматриваются как молекулярные мишени, воздействуя на которые

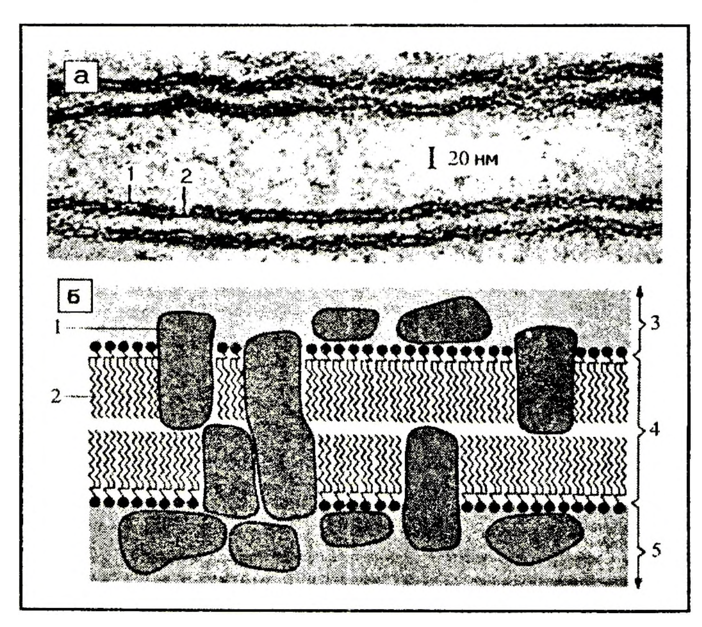


Рис. 3.2. Электронная микрофотография (а) и схема строения (б) элементарной мембраны (плазмолеммы):
а: 1 - трёхслойные элементарные мембраны; 2 - межклеточное пространство; б: 1 - молекула белка; 2 - молекула фосфолипида; 3 - межклеточное пространство; 4 - бимолекулярный липидный слой плазмалеммы; 5 - внутриклеточное пространство (по Э. Хадорн, Р. Венер, 1989).

можно будет корректировать нарушенные функции органов и тканей. Они обеспечивают трансмембранное перемещение воды и фармакологических препаратов.

Принцип строения внутренних биологических мембран, т.е. мембран, ограничивающих органеллы, тот же, но у них отсутствует гликокаликс. Изнутри к мембране примыкает кортикальный слой цитоплазмы толщиной 0,1-0,5 мкм, где, в значительном количестве находятся микротрубочки и микрофиламенты, содержащие в своем составе сократительные белки. Плазмолемма выполняет разграничивающую, барьерную и транспортную функции, регулирует химический состав внутренней среды клетки благодаря свойству избирательной проницаемости. В плазмолемме размещены молекулы рецепторов, способные избирательно распознавать биологически активные вещества. Благодаря наличию рецепторов клетка может воспринимать сигналы извне, реагировать на изменения в окружаю-

щей среде или в состоянии организма. Соседние клетки удерживаются благодаря наличию разного вида контактов, образованных участками плазмолеммы.

Цитоплазма представлена основным веществом (гиалоплазма или цитоплазматический матрикс), в котором распределены органеллы и включения. Гиалоплазма является основным веществом клетки, с которым связаны коллоидные свойства цитоплазмы, ее вязкость, эластичность, сократимость, внутреннее движение. Под электронным микроскопом она представляется однородной, тонкозернистой, иногда обнаруживаются тонкие нити или пучки. Основное вещество гиалоплазмы представляет сложную коллоидную систему, способную переходить из золеобразного (жидкого) состояния в гелеобразное. В состав гиалоплазмы входят растворимые белки, представленные ферментами гликолиза, многими АТФ-азами, а также полисахариды, липиды, аминокислоты. За счет белков гиалоплазмы формируются такие структуры, как микротрубочки. Функционально цитоплазматический матрикс – внутренняя среда клетки, место осуществления внутриклеточного обмена. Важнейшие из белков представлены ферментами гликолиза, обмена сахаров, азотистых оснований аминокислот, липидов. Основное вещество гиалоплазмы образует истинную внутреннюю среду клетки, которая объединяет все внутриклеточные структуры и обеспечивает взаимодействие их друг с другом. Через гиалоплазму осуществляется значительный объем внутриклеточных перемещений веществ и структур.

Органеллы – постоянные высокодифференцированные цитоплазматические образования, выполняющие определенную функцию. Различают органеллы общего и специального назначения. Органеллы общего назначения встречаются во всех видах клеток (эндоплазматическая сеть, рибосомы, пластинчатый комплекс, лизосомы, митохондрии, пластиды, центросома, микротельца). Органеллы специального назначения характерны для определенного типа клеток (миофибриллы, нейрофибриллы, реснички, жгутики, тонофибриллы).

В зависимости от особенностей строения органелл, они делятся на две группы: мембранные органеллы (эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, митохондрии, лизосомы, микротельца, пероксисомы) и немембранные органеллы (рибосомы, центросома, микротрубочки, микрофиламенты).

Эндоплазматическая сеть, или вакуолярная система, образована трубчатыми или уплощенными полостями, ограниченными мембранами, которые распространяются по всей цитоплазме клетки. Мембраны могут быть гранулярными (рис. 3.3.б) и гладкими. Грануляр-

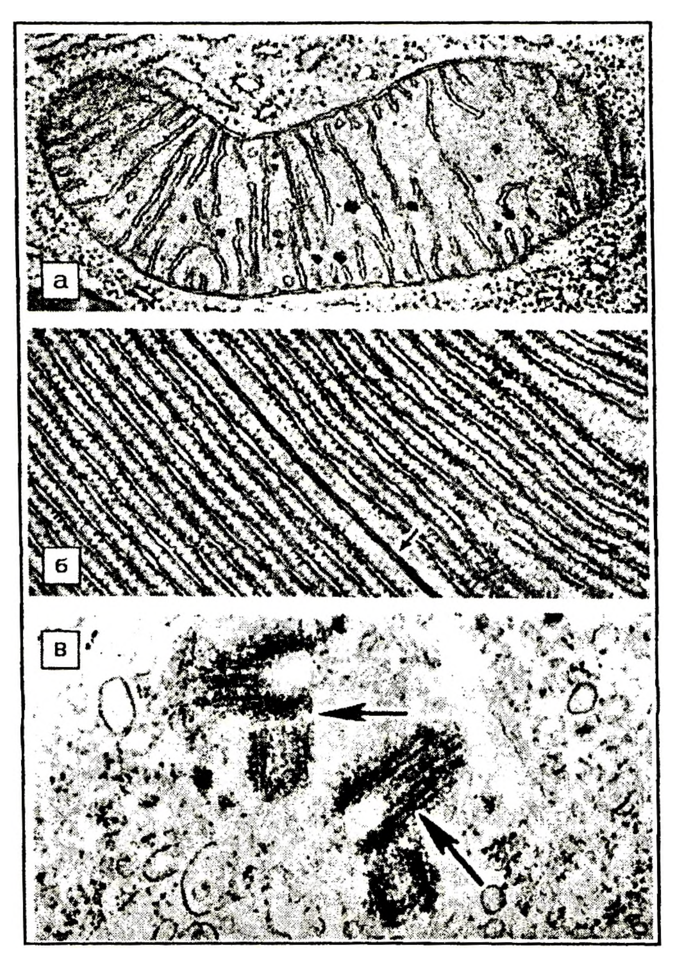


Рис. 3.3. Электронная микрофотография митохондрии (а), гранулярной эндоплазматической сети (б) и центросомы (в) (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

ность обусловлена прикреплением к ним рибосом. Гранулярные мембраны выполняют функцию синтеза белков, преимущественно удаляемых из клетки, например, секретируемых клетками желез белков и липидов цитоплазматических мембран. Участки наиболее активного белкового синтеза являются цистернами гранулярной сети, которые называются эргастоплазмой. Мембраны гладкой цитоплазматической



Рис. 3.4. Электронная микрофотография пластинчатого комплекса Гольджи (а) и лизосомы (б) (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

сети связаны с обменом углеводов, жиров, стероидных гормонов. По каналам и цистернам происходит перемещение веществ от места синтеза в зону упаковки в гранулы. В эндоплазматической сети печеночных клеток происходит обезвреживание вредных, токсических веществ. В канальцах и пузырьках гладкой сети скелетных мышц депонируются ионы кальция, участвующие в процессе сокращения.

Рибосомы – округлые рибонуклеопротеиновые частицы диаметром 15-35 нм. Каждая рибосома состоит из двух неравных частей – малой и большой субъединиц, объединение которых происходит в присутствии иРНК. Одна молекула иРНК обычно объединяет несколько рибосом. Такую структуру называют полисомой. Полисомы свободно располагаются в гиалоплазме или прикрепляются к мембранам цитоплазматической сети и являются местом активного синтеза белка. На полисомах гиалоплазмы образуются белки для нужд клетки, тогда как на полисомах гранулярной сети синтезируются белки, выводимые из клетки и используемые для нужд организма (белки грудного молока, пищеварительные ферменты).

Пластинчатый комплекс Гольджи, названный так в честь обнаружившего и описавшего его итальянского ученого К. Гольджи (1844-1926), виден в световом микроскопе как дифференцированный участок цитоплазмы, расположенный обычно возле ядра. В клетках высших животных он выявляется как сетчатая структура или в виде скопления чешуек, палочек и зернышек. По данным электронномикроскопических исследований установлено, что пластинчатый комплекс построен также из мембран и напоминает стопку цистерн, положенных друг на друга, или систему трубочек с пузырьками на концах (рис. 3.4.а). В клетках растений и беспозвоночных животных пластинчатый комплекс образован небольшими тельцами – диктиосомами, рассеянными по всей цитоплазме. Диктиосома представлена стопкой из 3-12 дискообразных цистерн, от краев которых отшнуровываются пузырьки. Основная функция пластинчатого комплекса направлена на концентрацию, обезвоживание и уплотнение продуктов внутриклеточной секреции и веществ, поступивших извне, предназначенных для выделения из клетки. С пластинчатым комплексом связывают синтез гликолипидов, гликопротеинов, полисахаридов, образование зерен желтка в ооцитах, формирование гетеро- и аутолизосом.

Лизосомы (греч. lysis – растворение, soma – тело) – шаровидные пузырьки диаметром 0,2-0,4 мкм, содержащие набор ферментов кислых гидролаз, катализирующих расщепление нуклеиновых кислот, белков, жиров, полисахаридов (рис. 3.4.б). Оболочка лизосомы образована одинарной мембраной, покрытой иногда снаружи волокнистым белковым слоем. Ферментами лизосом перевариваются также отмершие структуры клетки и целые погибшие в организме клетки. Повреждения лизосом и выход ферментов из них в цитоплазму приводят к быстрому растворению всей клетки. Пищеварительные вакуоли в теле простейших и фагоцитах образуются, по-видимому, в результате слияния лизосом. Различают первичные (неактивные) и вторичные лизосомы, в которых происходит процесс переваривания. Вторичные лизосомы образуются из первичных. Они подразделяются на гетеролизосомы (фаголизосомы) и аутолизосомы (цитолизосомы). В гетеролизосомах перевариваются вещества, поступающие в клетку извне, путем пиноцитоза и фагоцитоза. В аутолизосомах разрушаются собственные структуры клетки, завершившие свою функцию.

Микротельца – сборная группа органелл, ограниченных одной мембраной, пузырьковидной формы диамером 0,1-1,5 мкм. К микротельцам относят пероксисомы, которые содержат ферменты оксидазы, катализирующие образование пероксида водорода. Последний разрушается под действием фермента пероксидазы. В печеночной клетке число перокси-



Рис. 3.5. Электронная микрофотография хлоропласта из листа растения махорки (Nicotiana rustica), выявляющая тонкую структуру граны (х30 000) (по К. Вилли, 1964).

сом колеблется от 70 до 100.

Митохондрии (греч. mitos – нить, chondros – зернышко) – структуры округлой или палочковидной формы толщиной 0,5 мкм и длиной 5-10 мкм (рис. 3.3.а). Количество митохондрий в животных клетках колеблется от 150 до 1500 и даже нескольких сотен тысяч (в женских половых клетках). Оболочка митохондрии образована двумя мембранами. Внутренняя мембрана образует впячивания листовидной (кристы) или трубчатой (тубулы) формы. В пространстве, ограниченном внутренней мембраной, находится гомогенное вещество (матрикс) митохондрии. В нем размещен собственный аппарат биосинтеза белка органеллы. Он представлен кольцевыми молекулами ДНК, лишенными гистонов, рибосомами, тРНК, ферментами репликации ДНК, транскрипции и трансляции наследственной информации. Функция митохондрий состоит в извлечении и накоплении энергии из химических веществ в процессе окислительного фосфорилирования. Митохондрии участвуют в синтезе стероидных гормонов, некоторых аминокислот.

Пластиды – органеллы, характерные для клеток растений. Каждая пластида ограничена двумя элементарными мембранами, между которыми находятся граны (рис. 3.5). Они представляют собой зер-

на, образованные плотно прилегающими друг к другу мешочками из двойных мембран, которые погружены в матрикс или строму. В зависимости от характера пигмента, пластиды делятся на хромопласты, хлоропласты и лейкопласты. Хлоропласты характерны для зеленых клеток растений. В них осуществляется фотосинтез. Пластиды обеспечивают синтез моно-, ди- и полисахаридов, могут участвовать и в синтезе белков. Его осуществляют рибосомы, расположенные внутри пластид. Информация о биосинтезе в пластидах определяется ДНК, содержащейся в этой же органелле. Репродукция пластид происходит путем деления собственной ДНК. Пластиды на ранних стадиях развития (пропластиды) напоминают митохондрии. Сходство в структуре между хлоропластами и митохондриями обусловлено, очевидно, значительным сходством их функций. В митохондриях осуществляется трансформация энергии, освобождающейся в процессе диссимиляции, а в хлоропластах происходит фотосинтез, сопровождающийся трансформацией солнечной энергии в химическую. Допускается, что пластиды имеют симбиотическое происхождение. Они произошли от сине-зеленых водорослей, вступивших в симбиоз с первичной эукариотической клеткой.

Клеточный центр – органелла, хорошо видимая в световой микроскоп, состоящая из одной или двух мелких гранул – центриолей и лучистой сферы вокруг них. С помощью электронного микроскопа показано, что каждая центриоль представляет цилиндрическое тельце длиной 0,3-0,5 мкм и диаметром около 0,15 мкм (рис. 3.3.в). Стенки цилиндра состоят из девяти триплетов микротрубочек. Активная роль клеточного центра обнаруживается при делении клетки. Расходясь в противоположные стороны, центриоли формируют полюсы делящейся клетки, между которыми образуются нити веретена деления, обеспечивающие расхождение сестринских хроматид в анафазе митоза. Клеточный центр принимает участие в полимеризации белков тубулина.

К органеллам общего назначения относят также *микротрубочки* (трубчатые образования) различной длины с диаметром 24 нм, шириной просвета 15 нм и толщиной стенки около 5 нм, и *микрофиламенты* (длинные тонкие образования, выявляемые по всей цитоплазме, иногда образующие пучки). Микротрубочки входят как в структурные элементы жгутиков, ресничек, центриолей, веретена деления, так и могут встречаться в свободном состоянии в цитоплазме клеток. В свободном состоянии микротрубочки выполняют опорную функцию, определяя форму клеток. Микрофиламенты обеспечивают клеточные формы движения (амебовидное), каркасную роль, участвуют

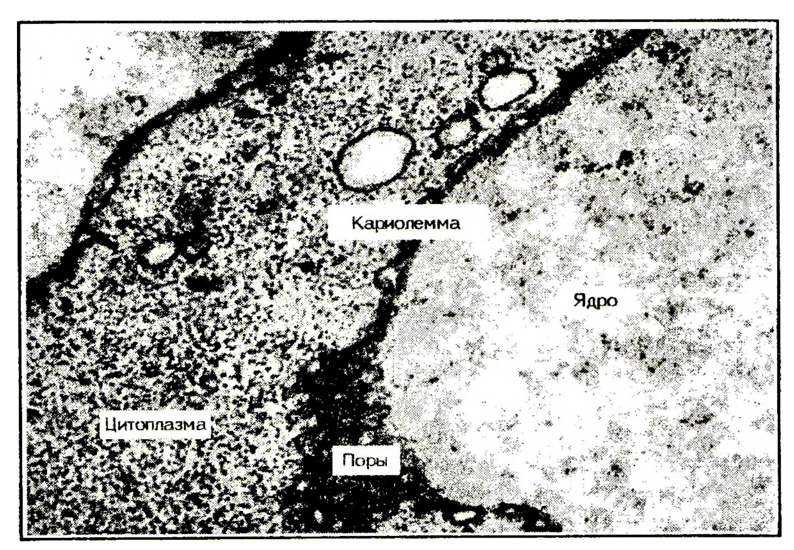


Рис. 3.6. Электронная микрофотография ядра клетки (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

в организации перемещений органелл и участков гиалоплазмы.

Включения – временные цитоплазматические образования, связанные с внутриклеточным метаболизмом. Их появление и исчезновение зависит от функционального состояния клетки. Включения классифицируют на трофические (углеводные, белковые, жировые), секреторные (гранулы секрета желез), пигментные (меланин, липофусцин, гемоглобин и др.) и экскреторные (щавелевая кислота, мочевина).

Ядро (лат. – nucleus, греч. – karyon) – постоянный структурный компонент всех животных и растительных клеток, играет большую роль в их жизнедеятельности и передаче генетической информации. В клетках, размножающихся путем митотического деления, морфология ядер существенно изменяется, в силу чего еще с конца прошлого века различают два состояния ядра: митотическое – во время деления и интерфазное – в промежутке между митотическими делениями. В интерфазе обменные процессы в ядре, как и в клетке в целом, протекают наиболее интенсивно. Ввиду этого, старое представление об интерфазном ядре, как о покоящемся, представляет теперь лишь исторический интерес. В разных клетках форма ядра значительно варьирует. Чаще ядра имеют шаровидную или эллипсоидную форму, что в значительной мере зависит от формы клетки, в которой нахо-

дится ядро. Размеры ядер не только значительно разнятся в клетках различных типов, но могут быть неодинаковыми в клетках одного и того же типа. Имеется определенный полиморфизм размеров (объемов) ядер клеток внутренних органов человека и разных животных. Функциональное состояние клетки влияет на размер (объем) ядра. Функциональное увеличение объема ядер рассматривается в качестве критерия усиленной деятельности клетки. Соотношение объемов ядра и цитоплазмы называется ядерно-плазматическим отношением, которое, как полагают, является одним из факторов клеточного деления. Значение ядра сводится к двум моментам: роли в жизнедеятельности клетки и в передаче генетической информации. Ядро клетки состоит из оболочки (кариолеммы), ядерного сока (кариоплазмы), ядрышка и хроматина (рис. 3.6).

Кариолемма хорошо заметна в световом микроскопе. Однако детальное изучение структуры этого компонента ядра связано с данными электронной микроскопии. Кариолемма образована двумя элементарными мембранами, толщина каждого слоя колеблется от 0,006 до 0,009 мкм. Промежуток между ними – перинуклеарное пространство – достигает 0,01-0,02 мкм. Наружная мембрана ядерной оболочки непосредственно переходит в мембраны эндоплазматической сети. Ядерная оболочка проницаема и пронизана большим числом пор диаметром 0,08-0,09 мкм. По краям таких пор обе мембраны ядерной оболочки сливаются друг с другом. Поры не представляют собой пустые отверстия, т.к. заполнены веществом с умеренной электронной плотностью. В последнее время получены данные, что истинных пор в ядерной оболочке нет, но имеется много мест, где обе мембраны ядерной оболочки сливаются в один слой толщиной 0,03-0,04 мкм. В некоторых клетках поры имеются только во внутренней мембране. Ядерная мембрана обладает свойством полупроницаемости. Количество пор зависит от функционального состояния клетки. Область поры или поровый комплекс имеет определенное строение. С него начинается белковый слой (плотная пластинка), подстилающий внутреннюю мембрану кариолеммы, что указывает на сложный механизм регуляции ядерно-цитоплазматических перемещений веществ и структур. Допускается, что связь плотной пластинки с внутренней мембраной способствует упорядоченному расположению хромосом в интерфазном ядре. Функция ядерной оболочки заключается в обособлении генетического материала эукариотической клетки от цитоплазмы, где протекают сложные метаболические реакции и регуляция двусторонних взаимодействий ядра и цитоплазмы.

Кариоплазма образует внутреннюю среду ядра. Основу кариоп-

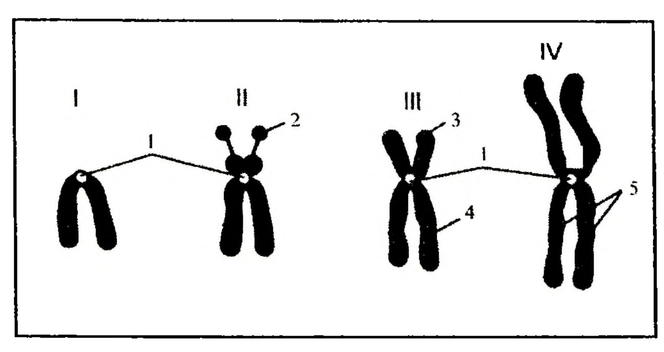


Рис. 3.7. Формы хромосом:
I - телоцентрическая; II - акроцентрическая; III - субметацентрическая; IV - метацентрическая (1 - центромера; 2 - спутник; 3 - короткое плечо; 4 - длинное плечо; 5 - хроматиды) (по М.Е. Лобашеву, 1967).

лазмы составляют белки. Ядерный сок играет важную роль в обеспечении нормального функционирования генетического материала. В нем присутствуют фибриллярные белки, что указывает на выполнение ими опорной функции.

Ядрышко является также структурным компонентом интерфазного ядра. Оно исчезает в профазе и заново формируется в телофазе. Основу составляет сеть особых нитевидных структур, состоящих их комплексов белков и гигантских молекул РНК-предшественниц, из которых затем образуются молекулы зрелых рРНК. Гены рРНК занимают определенные участки одной или нескольких хромосом и представляют ядрышковые организаторы, в области которых и формируются ядрышки. Такие участки в метафазных хромосомах выглядят как сужения и называются вторичными перетяжками.

Хроматин является интерфазной формой существования хромосом клетки. Его организация была рассмотрена в §2.2.

Хромосомы – компоненты клеточного ядра, выявляющиеся в метафазе митоза, имеющие сложное строение, обладающие способностью к репликации и передаче генетической информации в ряду клеточных поколений. Хромосомы имеют обычно вид прямых или изогнутых палочек (рис. 3.7), состоящих из двух хроматид. Конфигурация хромосомы определяется наличием первичной перетяжки и вторичных перетяжек. В месте первичной перетяжки находится участок хромосомы, лишенный ДНК. Внутри него находится особая структура – центромера (кинетохор), при помощи которой хромосома прикрепляется к нитям митотического аппарата. Центромера разделяет хро-

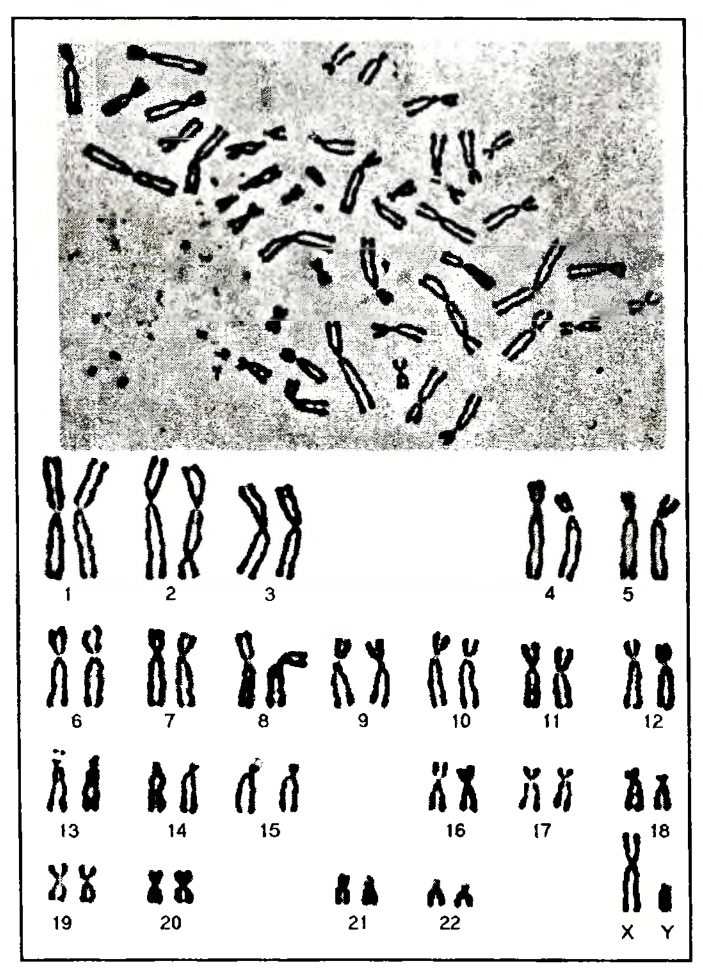


Рис. 3.8. Кариотип мужчины:
вверху - метафазная пластинка; внизу - идиограмма (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

мосому на 2 плеча. В зависимости от расположения центромеры в метафазной хромосоме и длины ее плеч различают следующие типы хромосом: метацентрические (равноплечие), субметацентрические (неравноплечие), акроцентрические (резко неравноплечие), телоцентрические (без одного плеча). Плечи хромосом обозначаются латинскими буквами: длинное – «q», короткое – «p». Отношение

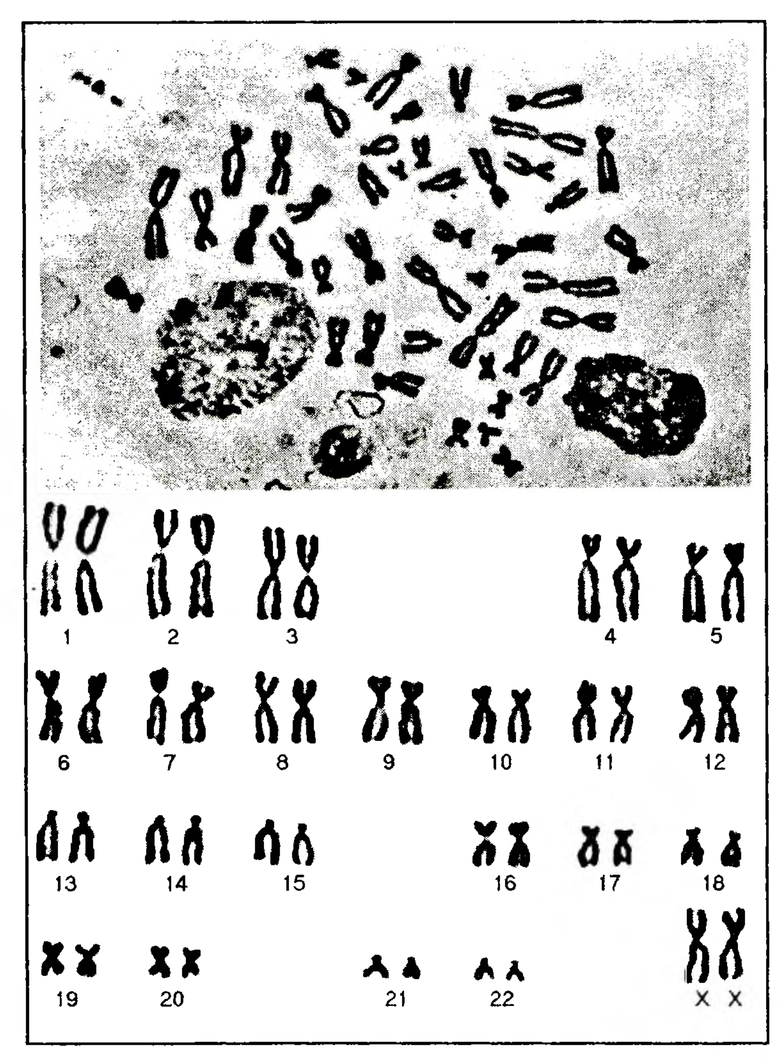


Рис. 3.9. Кариотип женщины:
вверху - метафазная пластинка; внизу - идиограмма (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

короткого плеча к длине всей хромосомы, принятой за 100%, называется центромерным индексом. Центромерный индекс может составлять около 50% (метацентрическая хромосома), быть меньше

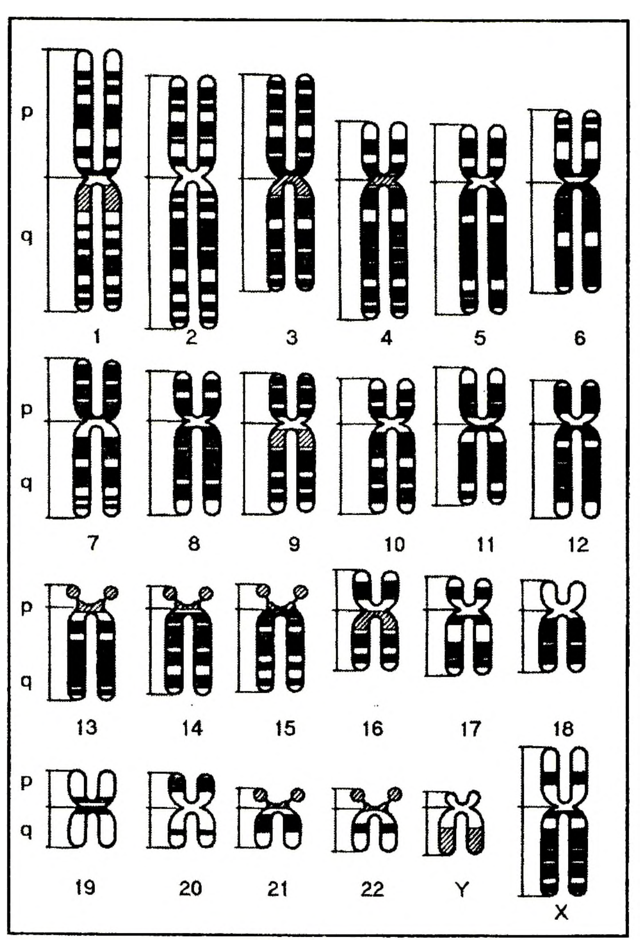


Рис. 3.10. Сегментация хромосом в соответствии с Парижской номенклатурой: позитивные сегменты G и Q - светлые; негативные R-сегменты - чёрные; вариабельные районы заштрихованы (по Paris Conference, 1971).

50% (субметацентрическая хромосома) вплоть до смещения центромеры почти в концевое положение (акроцентрическая хромосома). В некоторых хромосомах имеется вторичная перетяжка, которая отделяет от хромосомы спутник и нить спутника, который обозначают буквой «S». Хромосомы строго подчиняются следующим правилам: правило постоянства числа хромосом, т.е. для соматических клеток

Таблица 3.1. **Характеристика хромосом кариотипа человека**

Группы хромосом	Характеристика хромосом по положению центромеры и размерам	Пары хромосом
A (I)	Самые крупные метацентрические	1 – 3
B (II)	Крупные субметацентрические	4 – 5
C (III)	Средние метацентрические и субметацентрические	6 – 12, X
D (IV)	Средние акроцентрические	13 – 15
E (V)	Малые субметацентрические	16 – 18
F (VI)	Малые метацентрические	19 – 20
G (VII)	Малые акроцентрические	21 – 22, Y

каждого вида характерно свое число хромосом; (у аскариды лошадиной – 2, у дрозофилы – 8, у человека – 46 хромосом); правило парности (пара – гомологичные хромосомы, аутосомы), – у лошадиной аскариды 1 пара хромосом, у дрозофилы – 4, у человека 23 пары; правило индивидуальности – негомологичные хромосомы отличаются; правило непрерывности – способность хромосом к авторепродукции.

Диплоидный набор хромосом соматической клетки, характеризующийся их числом, величиной и формой, называется кариотипом. Термин «кариотип» введен в 1924 г. русским цитологом Г.А. Левитским. Нормальный кариотип человека включает 46 хромосом (23 пары в диплоидном наборе), из них 44 аутосомы и 2 половых хромосомы (рис. 3.8 и 3.9). Расположение хромосом попарно в порядке убывающей величины называется идиограммой. Термин «идиограмма» и принцип ее построения предложен в 1921 г. цитологом С.Г. Навашиным.

Хромосомы разделяют на группы в зависимости от их размеров и положения центромеры (табл. 3.1). Согласно Денверской классификации (1960) все хромосомы были классифицированы по величине и расположению центромеры. К. Патау в том же году предложил разделить хромосомы на 7 групп, обозначив каждую группу буквами латинского алфавита.

В дальнейшем классификация хромосом дополнялась на основе дифференциального окрашивания метафазных хромосом и избирательного выявления отдельных фрагментов. Расположение окрашиваемых участков по длине хромосомы зависит от локализации определенных фракций ДНК. Характер окрашивания специфичен для каждой негомологичной хромосомы, что позволяет составить "химические"

карты хромосом. На основе избирательной окраски в 1971 г. в Париже были разработаны карты линейной дифференцированности хромосом человека и предложена система их обозначения (рис. 3.10).

3.3. ОРГАНИЗАЦИЯ ПОТОКОВ ЭНЕРГИИ, ИНФОРМАЦИИ И ВЕЩЕСТВА В КЛЕТКЕ

Клетка является открытой саморегулирующейся системой, т.к. для нее характерен поток вещества, энергии и информации. На уровне как организма, так и клетки различают внешний и внутренний обмен веществ. Внешний обмен веществ в организме – это обмен с внешней средой, т.е. поступление питательных веществ и выделение шлаков. Внутренний обмен веществ в организме осуществляется путем диссимиляции и ассимиляции. По типу ассимиляции выделяют гетеротрофные, миксотрофные и автотрофные организмы; по типу диссимиляции – аэробные и анаэробные (рис. 3.11).

Поток энергии. Энергия – это «способность производить внешнее действие, т.е. совершать работу» (М. Планк). По виду обмена веществом или энергией с окружающей средой различают следующие виды систем: изолированные – никакой обмен не возможен; адиабатические – невозможен обмен веществом, но возможен обмен энергией, кроме тепловой; замкнутые – невозможен обмен веществом, но возможен обмен энергией в любой форме; открытые системы – возможен любой обмен веществом и энергией. Поток энергии у организмов представлен внутриклеточными механизмами энергообеспе-

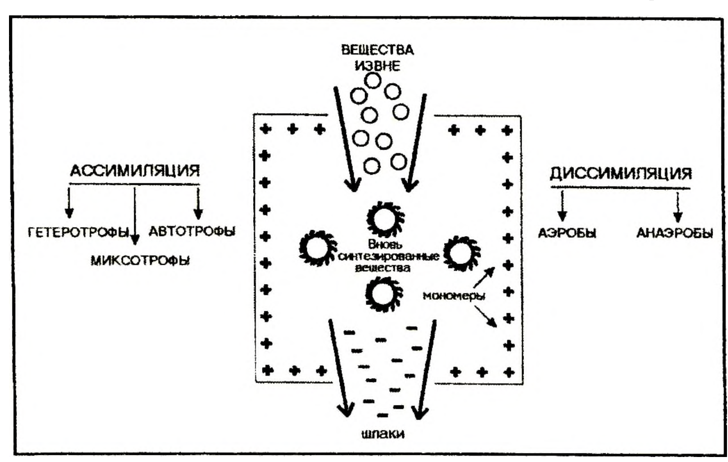


Рис 3.11. Клетка как открытая саморегулирующаяся система (ориг.).

чения – фотосинтезом, хемосинтезом, брожением и дыханием.

В клетках гетеротрофных организмов поток энергии обеспечивается процессами брожения и дыхания. При брожении продукты диссимиляции разрушаются не полностью, а именно, до органического вещества, еще богатого энергией. Поэтому выход энергии при брожении невелик. Этот процесс происходит в гиалоплазме. Центральная роль в обмене энергией у гетеротрофных организмов принадлежит процессу дыхания, благодаря которому происходит расщепление таких низкокалорийных органических веществ, как глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты и использование выделяемой при этом энергии для синтеза макроэргического соединения АТФ. Синтез АТФ происходит на внутренней мембране и кристах митохондрий, содержащих ферменты цикла Кребса. Энергия АТФ в разнообразных процессах преобразуется в тот или иной вид работы – химическую, механическую, регуляторную, осмотическую, электрическую.

Из механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки энергией, анаэробный гликолиз менее эффективен. Недоокисленные продукты гликолиза (пируват) поступают в митохондрии, где в условиях полного окисления, сопряженного с фосфорилированием АДФ до АТФ, отдают для нужд клетки оставшуюся в их химических связях энергию. Из преобразователей энергии химических связей АТФ в работу наиболее изучена механо-химическая система скелетной мышцы. Она состоит из сократительных белков актина и миозина и фермента аденозинтрифосфатазы, расщепляющего АТФ с высвобождением энергии. Механизмы энергообеспечения клетки отличаются достаточной эффективностью. Коэффициенты полезного действия хлоропласта и митохондрии составляют 25% и 45-60% соответственно. Они превосходят аналогичные показатели паровой машины (8%) и двигателя внутреннего сгорания (17%).

В процессе фотосинтеза солнечная энергия в растительных клетках преобразуется в энергию химических связей в виде АТФ и НАДФ·H_2, которая затем используется в пластическом обмене. У хемосинтетиков происходит преобразование одного вида энергии химических связей в другой вид. Так, нитрофицирующие бактерии окисляют аммиак до нитритов, а затем до нитратов; серобактерии окисляют сероводород до серной кислоты; железобактерии переводят закисное железо в окисное. Энергия, которая выделяется при окислении указанных соединений, используется хемосинтетиками для восстановления диоксида углерода до органических соединений.

Поток информации. Живому организму свойственен также обмен информацией (поток информации). Клетки и организм получают

информацию о том, что происходит в окружающей среде – о свете, питательных, веществах, половом партнере, враге и т.д. (внешний поток). Другой такой поток информации все время выходит из организма, служащего в свою очередь передатчиком (внутренний поток). Информацию нельзя определить ни как материю, ни как энергию, но ее переносят материальные или энергетические носители (сигналы). При гормональной связи химический сигнал (гормон) попадает во все части организма, но только определенные органы способны принять данный сигнал. Например, тиреотропин (гормон передней доли гипофиза) специфически воздействует на щитовидную железу. При нервной связи информационным параметром служит число импульсов в единицу времени (частота импульсов).

Количество информации в том или ином сигнале измеряют в битах (англ. bitt – двоичный знак). У человека максимальный поток информации, направленный главным образом по зрительному анализатору внутрь, оценивается в 10^8-10^9 бит/с. Из этого количества лишь около 50 бит/с доходит до сознания. В памяти может прочно удерживаться только 1 бит/сек, что составляет 10^9 бит за 80 лет жизни (для сравнения: книга среднего объема содержит около 10^6 бит). Для управления поведением человека, активностью его физиологических функций необходим выходной (направленный из мозга) поток информации объемом 10^7 бит/с. Он обеспечивается подключением программ, содержащихся в памяти. Клетка воспринимает поток внешней информации из межклеточной жидкости при помощи рецепторов, расположенных на клеточной мембране.

Поток внутренней информации в организме осуществляется при помощи коры головного мозга и желез внутренней секреции. Внутренняя информация в клетке записана в ДНК. В потоке внутренней информации принимают участие ядерная и цитоплазматическая ДНК, макромолекулы, переносящие информацию (иРНК), цитоплазматический аппарат трансляции (полисомы, тРНК, ферменты активации аминокислот). На завершающем этапе этого потока, синтезированные полипептиды приобретают свойственную им структуру. Внутренний поток информации в клетке обеспечивает наследственную преемственность видовых признаков из поколения в поколение. Кроме информации, содержащейся в геноме ядра, в эукариотических клетках функционируют также геномы митохондрий и хлоропластов, которые участвуют в обеспечении потока внутренней информации.

Поток вещества. «Живое вещество» или «живое состояние» это в первую очередь, не структура, а процесс. Структуры живого не ста-

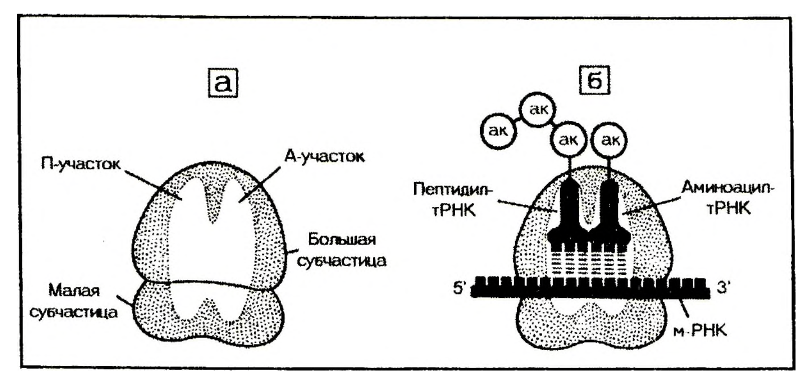


Рис 3.12. Связывание молекулы т-РНК с рибосомой:
а - ненагруженная рибосома; б - нагруженная рибосома; ак - аминокислота (по В.Н. Ярыгину, 1997).

бильны, а постоянно разрушаются и строятся заново. Это обновление *(поток вещества)* протекает с различными скоростями. Мерой потока вещества служит период биологического полуобновления – т.е. время, за которое половина данного вещества заменяется новыми молекулами. Поток вещества характеризуется пластическим обменом в клетке – фотосинтезом, хемосинтезом, биосинтезом белков и др. В процессе синтеза белка участвуют все три разновидности РНК, однако степень их участия различна.

Последовательность процессов синтеза полипептидных цепей белковой молекулы представляется следующим образом.

1. Активация аминокислоты специфическим ферментом в присутствии АТФ с образованием аминоациладенилата.

2. Присоединение активированной аминокислоты к специфической тРНК с высвобождением аденозинмонофосфата (АМФ).

3. Связывание аминоацил – тРНК (тРНК, нагруженной аминокислотой) с рибосомами и включение аминокислот в белок с высвобождением тРНК.

В рибосомах имеются две бороздки, одна из которых удерживает растущую полипептидную цепь, а другая – иРНК. Кроме того в рибосоме выделяют два участка для связывания тРНК (рис. 3.12). В А-участке (аминоацильном) размещается аминоацил-тРНК, несущая аминокислоту, и в П-участке (пептидильном) располагается тРНК, нагруженная цепочкой аминокислот (пептидным фрагментом).

В ходе ***трансляции*** выделяют три фазы: инициации, элонгации и терминации синтеза пептидной цепи (рис. 3.13).

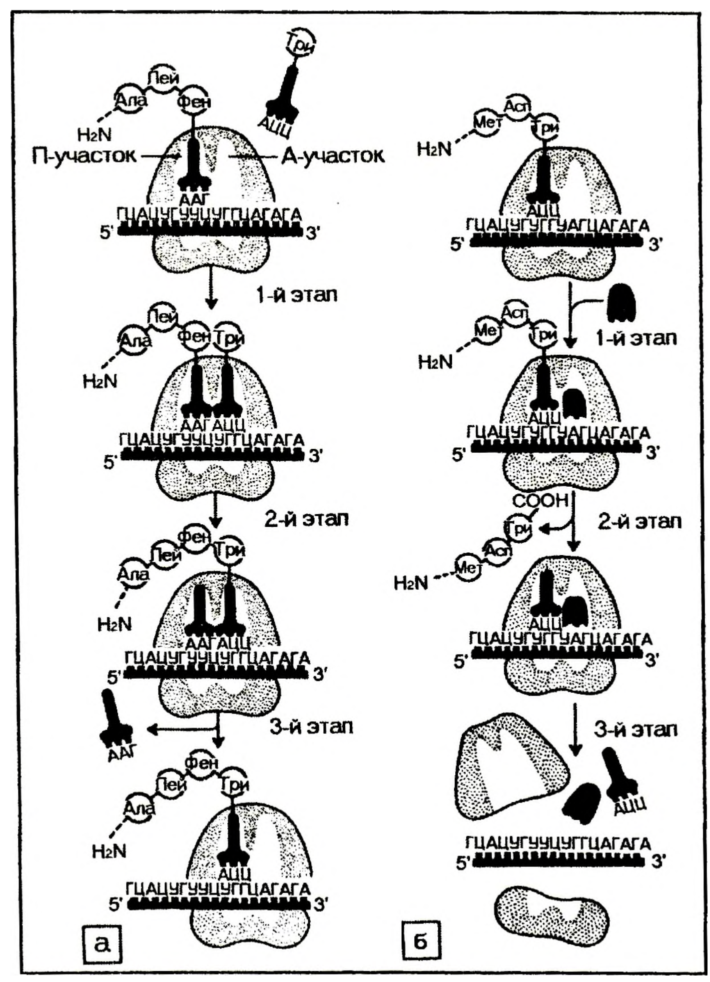


Рис. 3.13. Элонгация (а) и терминация (б) синтеза полипептидной цепи (по В.Н. Ярыгину, 1997).

Инициация обеспечивает начало синтеза пептида. Она заключается в объединении, двух находящихся до этого порознь в цитоплазме, субчастиц рибосомы на определенном участке иРНК и присоединении к ней первой аминоацил-тРНК. В молекуле иРНК вблизи ее 5'-конца располагается участок, комплементарный рРНК малой субчастицы рибосомы и специфически узнаваемый ею. Малая субчастица

соединяется с иРНК таким образом, что стартовый кодон АУГ располагается в области П-участка. После описанного события происходит объединение большой и малой субчастиц рибосомы и формирование ее пептидильного и аминоацильного участков. П-участок занят аминоацил-тРНК, а в А-участке располагается следующий за стартовым кодон. Процессы инициации катализируются особыми белками (факторами инициации), подвижно связанными с малой субчастицей рибосомы. После завершения фазы инициации факторы инициации отделяются от рибосомы.

Элонгация или удлинение пептида представляет собой циклически повторяющиеся события, при которых происходит специфическое узнавание аминоацил-тРНК очередного кодона, находящегося в А-участке, и комплементарное взаимодействие между антикодоном и кодоном. При соединении тРНК антикодоном с кодоном иРНК транспортируемая ею аминокислота располагается в А-участке, поблизости от ранее включенной аминокислоты, находящейся в П-участке. Между двумя аминокислотами образуется пептидная связь, в результате чего предыдущая аминокислота теряет связь со своей тРНК и присоединяется к аминоацил-тРНК, находящейся в А-участке. тРНК, расположенная в П-участке высвобождается и уходит в цитоплазму. Перемещение тРНК из А-участка в П-участок сопровождается продвижением рибосомы по иРНК на шаг, равный одному кодону. В дальнейшем следующий кодон приходит в контакт с А-участком, "опознается" соответствующей аминоацил-тРНК, которая разместит здесь свою аминокислоту. Последовательность таких событий протекает до тех пор, пока в А-участок рибосомы не поступит кодон-терминатор.

Терминация, или завершение синтеза полипептида, связана с узнаванием одного из терминирующих кодонов. К последней аминокислоте пептидной цепи присоединяется вода и ее карбоксильный конец отделяется от тРНК. Пептидная цепь теряет связь с рибосомой и последняя распадается на 2 субчастицы.

Клетка, как открытая биологическая система, обменивается веществами с окружающей средой. Из межклеточной жидкости вещества поступают в клетку через плазматическую мембрану пассивным или активным путями. Пассивный перенос осуществляется за счет кинетической энергии, тогда как для активного транспорта необходима затрата метаболической энергии. Плазматическая мембрана избирательно замедляет и регулирует обмен веществами.

Пассивный транспорт может осуществляться путем диффузии через гидрофильную поверхность плазмалеммы, облегченной

диффузии по градиенту электрохимического потенциала, сопряженного транспорта разных субстаратов в одном направлении, а также при пассивном поступлении через поры плазмалеммы макромолекул с диаметром менее 0,5 нм.

Диффузия (лат.diffusio – распространение, растекание) – проникновение молекулы одного вещества в другое при непосредственном соприкосновении или через мембрану. Газы, например, кислород, потребляемый клетками при дыхании, и образующаяся в процессе дыхания двуокись углерода, в растворе быстро диффундируют через мембраны, перемещаясь из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией, т.е. по диффузионному градиенту. Диффузия через мембрану происходит более медленно, т.к. липиды мембраны служат препятствием, ограничивающим скорость.

Согласно теории двух путей, или теории «липидного фильтра», вещества, растворимые в липидах, могут диффундировать через липидный слой, тогда как остальным веществам приходится использовать крошечные "поры" в слое липидов. Скорость прохождения более крупных частиц (диаметром более 0,005 мкм.) зависит не только от их молекулярной массы, но и пропорциональна их растворимости. Диффузия воды через полупроницаемую мембрану, например, плазматическую, называется осмосом. В ходе этого процесса происходит понижение концентрации свободной воды в клетке, что объясняется осмотическим влиянием растворенных веществ и действием структурированных компонентов (макромолекулы, капилляры клеточной стенки и т.д.). Осмотическое поглощение воды ведет к увеличению объема клетки. Эритроциты в дистилированной воде разбухают до тех пор, пока не лопаются. Растительная клетка лишь немного увеличивается в размерах, и осмотическое поглощение воды ведет к созданию высокого гидростатического давления в вакуоли – тургорного давления, которое противодействует поглощению воды.

Облегченная диффузия – катализируемый перенос с переносчиком по градиенту электрохимического потенциала. Плазматическая мембрана содержит транспортные белки, которые связывают субстраты и транспортируют их через мембрану. Таким образом, проходят через мембрану сахара, аминокислоты и другие вещества (рис. 3.14.а).

Сопряженный транспорт – это особый случай катализируемого переноса. Некоторые переносчики транспортируют два разных субстрата вместе или в одном направлении, или в противоположных.

Активный транспорт – сопряженный с потреблением энергии перенос молекул или ионов через мембрану против градиента кон-

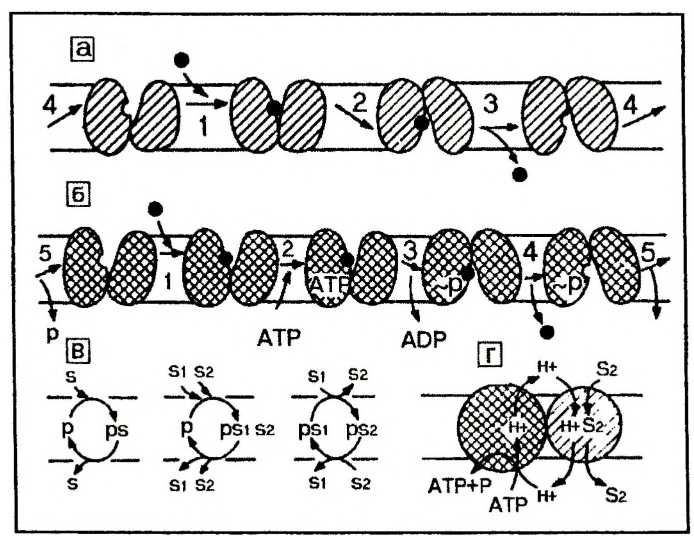


Рис. 3.14. Транспорт веществ через плазматическую мембрану:
а - катализируемое прохождение через мембрану: 1 - связывание субстрата; 2 - изменение конформации; 3 - освобождение субстрата; 4 - изменение конформации (субстрат чёрный, транспортные белки заштрихованы). Б - активный транспорт: 1 - связывание субстрата; 2 - связывание АТР; 3 - гидролиз АТР с образованием ADP; 4 - освобождение субстрата; 5 - изменение конформации. В - различные виды катализируемого проникновения: Р - транспортный белок; S - единственный субстрат; S1 и S2 - два общих субстрата транспортного белка. Г - слева - сопряжённый активный транспорт (протонный насос); справа - параллельный перенос второго субстрата S2
(по Э. Либберту, 1982).

центрации. Энергия требуется потому, что вещество должно двигаться вопреки своему естественному стремлению диффундировать в противоположном направлении. Активный транспорт может осуществляться с участием белков переносчиков, а также путем экзо- и эндоцитоза.

Транспорт с участием белков переносчиков. Транспортные АТФ-азы – высокомолекулярные транспортные белки, способные расщеплять АТФ с высвобождением энергии. Этот процесс служит двигателем активного транспорта. Таким способом через мембрану переносятся протоны (протонный насос) или неорганические ионы (ионный насос) (рис. 3.14.б). Например: секреция HCl в желудке млекопитающих, широко распространенный Na^+/K^+-насос, который перекачивает K^+ в клетку, а Na^+ – из нее. С помощью протонных и ионных

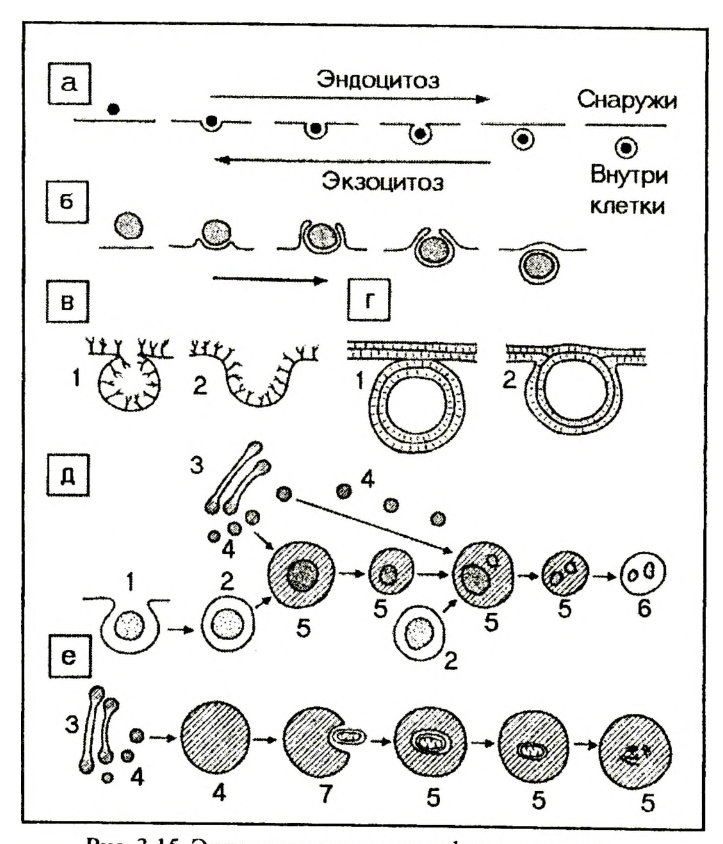


Рис. 3.15. Эндоцитоз, экзоцитоз и функция лизосом:
а - эндо- и экзоцитоз; б - обычная форма фагоцитоза; в - экзоцитоз пузырька Гольджи; г - две фазы экзоцитоза: 1 - плазматическая мембрана и пузырек еще не слились; 2 - слияние одного из липидных слоев. д - гетерофагия; е - аутофагия: 1 - эндоцитоз; эндоцитозный пузырек; 3 - цистерны Гольджи; 4,5 - первичные и вторичные лизосомы; 6 - остаточные тельца; 7 - поглощение частицы; области, где находятся лизосомные ферменты, заштрихованы (по Э. Либберту, 1982).

насосов создаются неравновесные состояния – электрохимические потенциалы. Они используются для осуществления параллельного (антипараллельного) транспорта и переносят различные субстраты против их концентрационных градиентов. Например, транспортировка в одном направлении Na^+ и сахар в животных клетках, H^+ и сахар в растительных клетках (рис. 3.14.в, г).

Эндоцитоз – это образование пузырьков путем впячивания плаз-

матической мембраны при поглощении твердых частиц (фагоцитоз) или растворенных веществ (пиноцитоз) (рис. 3.15). Возникающие при этом гладкие или окаймленные эндоцитозные пузырьки называют фагосомами или пиносомами. Путем эндоцитоза яйцеклетки поглощают желточные белки, лейкоциты поглощают чужеродные частицы и иммуноглобулины, почечные канальцы всасывают белки из первичной мочи.

Экзоцитоз – процесс, противоположный эндоцитозу. Различные пузырьки из аппарата Гольджи, лизосом сливаются с плазматической мембраной, освобождая свое содержимое наружу. При этом мембрана пузырька может либо встраиваться в плазматическую мембрану, либо в форме пузырька возвращаться в цитоплазму. В настоящее время получены данные, подтверждающие участие лизосом в удалении целых клеток и ее частей из организма, т.е. лизосомы выполняют процесс аутофагии клеток.

3.4. ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Одной из основных биологических особенностей клетки как элементарной живой системы является ее способность к авторепродукции. Репродукция клеток лежит в основе развития, роста, размножения и регенерации организма. Период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до окончания собственного деления или смерти называют *жизненным или клеточным циклом*. Для клеток не делящихся клеточных популяций клеточный цикл составляет период от образования клетки в результате деления до ее смерти. *Митотический цикл* – совокупность процессов, происходящих в клетке от одного деления до окончания следующего и заканчивающихся образованием двух клеток новой генерации. В митотическом цикле клеток размножающейся клеточной популяции можно различать два больших периода: период между делениями – интерфазу, когда клетка растет, функционирует и подготавливается к делению, и деление клетки – митоз.

В интерфазе в клетке происходит ряд процессов: рост клетки, репликация ДНК, удвоение числа хроматид, образование белков митотического аппарата деления, образование и накапливание энергии. Интерфазу можно разделить на три периода.

1. *Постмитотический или пресинтетический, период* G_1. В этот период клетки растут, накапливают энергию, синтезируют РНК, белки, ферменты необходимые для репликации ДНК, но синтез ДНК отсутствует. Пресинтетический период характеризуется тем, что ядро и клетки содержат 2n хромосом, каждая из которых образована

одной, а не двумя хроматидами. Хромосомы деспирализованы. Если количество ДНК, содержащееся в 23 хроматидах ядра, обозначить С, то в G_1 имеется 2С ДНК.

2. *Синтетический, S-период*. В клетках идет активный синтез ДНК, ее репликация. Также происходит синтез гистоновых и негистоновых белков. Каждая хромосома достраивает вторую хроматиду. В итоге концентрация ДНК в ядре достигает 4С, кариотип равен 2n, каждая хромосома состоит из 2 хроматид.

3. *Постсинтетический или премитотический, G_2-период*. В клетке идет синтез белков митотического аппарата, накапливается энергия. Далее следует деление клетки. При этом нарушается константа ядерно-цитоплазматического отношения, что и служит толчком к митозу.

Совокупность процессов подготовки клетки к делению и само митотическое деление составляют митотический цикл клетки. Если дочерние клетки сразу же приступают к подготовке к следующему митозу, то их митотический цикл совпадает с жизненным циклом. В других случаях дочерние клетки подвергаются дифференцировке и выполняют различные функции. Их жизненный цикл заканчивается смертью клетки.

Различают два способа деления клеток – непрямое, или митоз (греч. mitos – нить), и прямое – амитоз (греч. а – отрицание + митоз). В митозе различают собственно митоз, мейоз, эндомитоз и политению. Амитоз делят по форме (равномерный, неравномерный, множественный, без цитотомии) и по виду (генеративный, реактивный, дегенеративный).

Первое описание отдельных фаз митоза сделал И.Д. Чистяков в 1874 г., а подробное описание и введение терминологии принадлежит Э. Страсбургеру в растительных клетках (1876-1879) и в животных – В. Флемингу (1882). Амитоз был описан в 1845 г. Р. Ремаком и детально изучен Л.Н. Жинкиным (1966).

3.4.1. СОБСТВЕННО МИТОЗ

Митоз – единственный вид полноценного деления клеток животных и растений, при котором все клетки проходят ряд последовательных изменений, приводящих к образованию двух дочерних клеток с диплоидным набором хромосом и полным набором генов, необходимых для развития всех видовых и индивидуальных наследственных свойств. В процессе митоза морфологи выделяют четыре фазы (профаза, метафаза, анафаза и телофаза), а цитогенетики, для более полной характеристики хромосом, добавляют еще и прометафазу (рис. 3.16).

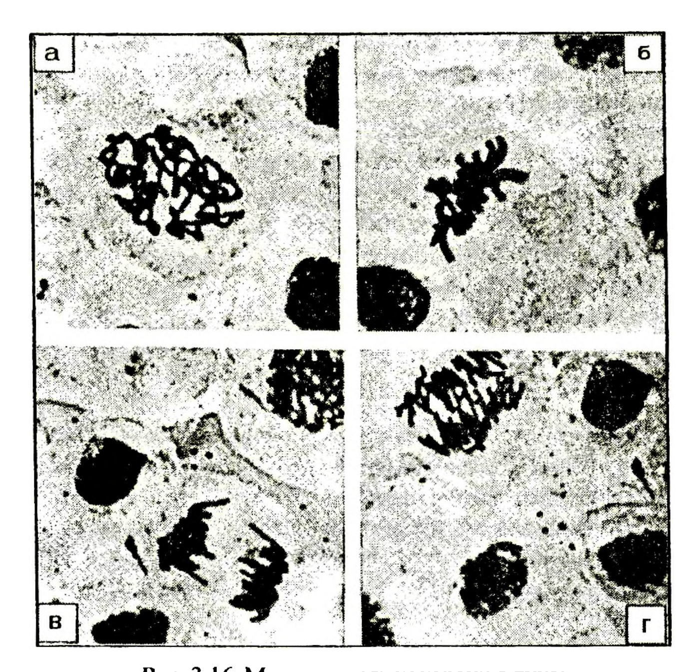


Рис. 3.16. Митоз в клетках корешка лука:
а - профаза; б - метафаза; в - поздняя анафаза; г - ранняя анафаза и поздняя телофаза (по О. Necasu et al., 1969).

Профаза. В клетке, вступающей в деление, хромосомы приобретают вид клубка из множества тонких, слабо спирализованных нитей. В самом начале профазы центриоль делится на две, и они расходятся к противоположным полюсам клетки. Одновременно хромосомы спирализуются, вследствие чего укорачиваются, утолщаются. В ядре имеется диплоидный набор хромосом (2n), каждая хромосома образована 2 хроматидами и концентрация ДНК равна 4С. Между центриолями формируется лучистая фигура. Исчезает ядрышко, оболочка под действием лизосом растворяется. Веретено деления образовано тонкими трубочками 2-х типов: полюсные (сплошные), связывающие обе центриоли, и хромосомные, крепящиеся к центромерам.

Прометафаза. В центре клетки находится протоплазма с незначительной вязкостью. Погруженные в нее хромосомы направляются к экватору клетки. Ядерная оболочка растворена (могут быть ее остатки).

Метафаза. Хромосомы располагаются попарно в области эква-

тора. Хорошо видны все хромосомы, поэтому изучение и подсчет хромосом проводят в этой фазе. Каждая хромосома продольно расщепляется на две хроматиды – дочерние хромосомы, соединенные в области центромеры. Характеристика ядра: 2n – 2 хроматиды – 4С ДНК.

Анафаза. Происходит расхождение хроматид, которые после этого становятся сестринскими или дочерними хромосомами. Нити веретена сокращаются, отходят к полюсам и за ними следуют дочерние хромосомы. Бурные процессы идут в цитоплазме, которая при микрокиносъемке имеет вид кипящей жидкости. По завершении движения на полюсах клетки собираются два равноценных полных набора хромосом с характеристикой ядра: 2n – 1 хроматида – 2С ДНК.

Телофаза. Дочерние хромосомы деспирализуются, теряют ясные очертания, вокруг них формируются ядерные оболочки, восстанавливается ядрышко, центриоли. Клеточный центр теряет активность. Начинается цитотомия – деление цитоплазмы. Характеристика ядра: 2n – 1 хроматида – 2С ДНК.

Продолжительность каждого из периодов митотического цикла и фаз митоза различна и длится от нескольких минут до сотен часов, что зависит от ряда причин: типа тканей, физиологического состояния организма, внешних факторов (t^0, света, химических веществ).

3.4.2. МЕЙОЗ

Мейоз (греч. meiosos – уменьшение) – вид деления возник как особая форма митоза, обеспечивающая размножение организмов. В результате мейоза из соматических клеток с диплоидным набором хромосом (2n) возникают 4 половые клетки с гаплоидным набором (n). Мейоз состоит из двух последовательных делений: первое – редукционное, уменьшающее число хромосом вдвое, второе – эквационное (уравнительное), когда клетки сохраняют гаплоидный набор хромосом (рис. 3.17).

Профаза мейоза I состоит из 5 стадий (лептотена, зиготена, пахитена, диплотена, диакинез).

Лептотена – наиболее ранняя стадия профазы мейоза I, в которой начинается спирализация хромосом. Характеризуется увеличением размера ядра, в нем хорошо виден диплоидный набор хромосом. Они тонкие, нитевидные, каждая состоит из двух хроматид. Поэтому ее называют стадией "тонких нитей". Длина каждой хромосомы может быть в 10-100 раз больше длины соответствующих митотических хромосом. В лептотене начинает выявляться процесс сближения гомологичных хромосом.

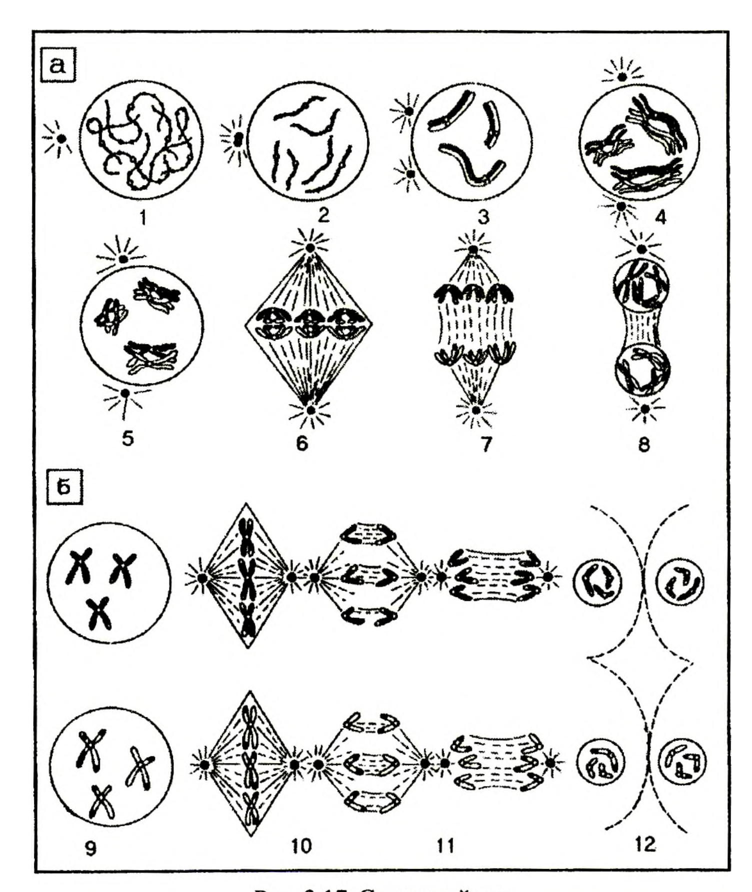


Рис. 3.17. Схема мейоза:
а - мейоз I (1 - лептотена; 2 - зиготена; 3 - пахитена; 4 - диплотена; 5 - диакинез; 6 - метафаза I; 7 - анафаза I; 8 - телофаза I); б - мейоз II (9 - интерфаза; 10 - метафаза II; 11 - анафаза II; 12 - телофаза II) (по D.G. Harnden, 1974).

Зиготена – происходит конъюгация (лат. conjugatio – соединение) гомологичных хромосом. Гомологичные хромосомы хромомерами точно прикладываются друг к другу по всей длине, конъюгация совершается с удивительной точностью. Центромера одной гомологичной хромосомы прилегает к другой, как и хромомеры.

Пахитена – стадия "толстых нитей", очень продолжительна. Коньюгирующие хромосомы тесно прилегают друг к другу, образуя биваленты. Бивалент состоит из 4-х хроматид (тетрада). В эту стадию

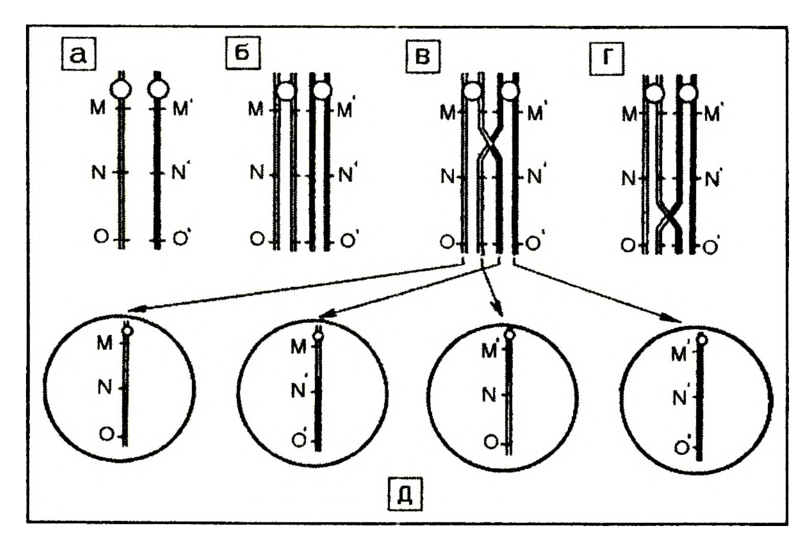


Рис. 3.18. Схема кроссинговера:
а - пара гомологичных хромосом, гетерозиготных по трём локусам; б - стадия четырёх хроматид; в,г - кроссинговер между двумя хроматидами; д - четыре типа комбинаций составов редуцированных хромосом в гаметах, возникших благодаря кроссинговеру (по К. Штерну, 1965).

начинается процесс кроссинговера (перекреста) хромосом, благодаря которому гомологичные хромосомы обмениваются своими отдельными фрагментами (генами). Этот процесс приводит к обмену наследственной информацией и является одним из механизмов комбинативной изменчивости (рис. 3.18). В пахитене начинается активация транскрипционной активности хромосом. Именно в это время в женских половых клетках осуществляется амплификация рибосомных генов, что приводит к появлению дополнительных ядрышек. Одновременно хромосомы приобре-тают вид "ламповых щеток".

Диплотена – стадия двойных нитей, характеризуется спирализацией хромосом и возникновением сил отталкивания. Хромосомы, составляющие бивалент, начинают отходить друг от друга. Расхождение начинается в области центромер. При расхождении плеч хромосом в некоторых местах четко выявляется картина креста (перекреста или хиазм), начавшегося в пахитене, но плохо заметного в предыдущей стадии. В диплотене происходит некоторое укорочение и конденсация хромосом, в результате чего отчетливо выявляется их

четырехнитчатая структура. В зоне хиазм видно, что в перекрест вовлекаются только две хроматиды из четырех – по одной из каждого гомолога. Активность транскрипции в диплотене часто совпадает с ростом формирующихся половых клеток.

Диакинез сопровождается уменьшением числа хиазм, наблюдается дальнейшая спирализация хромосом, которые становятся короткими, толстыми, оболочка ядра разрушается, а хромосомы теряют связь с ней. В профазе I не происходит окончательного разрушения бивалентов.

Метафаза I – гомологичные хромосомы располагаются попарно в экваториальной плоскости. Нити, связанные с центромерами гомологичных хромосом устанавливают биваленты в плоскости экватора веретена деления.

Анафаза I – характеризуется расхождением гомологичных хромосом, а не хроматид, к полюсам клетки.

Телофаза I – формируется две клетки, ядра которых содержат гаплоидный набор хромосом. Каждая хромосома образована двумя хроматидами, концентрация ДНК равна 2С.

Между мейозом I и мейозом II находится короткий временной промежуток (интеркинез), в течение которого происходит только деспирализация хромосом.

Мейоз II протекает как обычный митоз с той лишь разницей, что в метафазе II по экватору располагается гаплоидный набор хромосом. В анафазе II к противоположным полюсам расходятся хроматиды. В телофазе II формируются дочерние клетки, ядра которых содержат гаплоидный набор хромосом, каждая хромосома представлена 1 хроматидой и концентрация ДНК равняется 1С.

Судьба возникших гамет может быть двоякой: или они идут на образование зиготы, или погибают. Формирование клеток с гаплоидным набором однонитчатых хромосом достигается благодаря однократной репликации ДНК для двух последовательных делений мейоза, а так же благодаря образованию в начале мейоза I пар гомологичных хромосом и дальнейшего их расхождения в дочерние клетки.

Особенностью мейоза в овогенезе является наличие особой стадии – диктиотены, которой нет в сперматогенезе. На этой стадии у человека в эмбриогенезе хромосомы, приняв форму "ламповых щеток", прекращают дальнейшие структурные изменения на многие годы. По достижении женщиной репродуктивного возраста под влиянием лютеинизирующего гормона только один овоцит ежемесячно возобновляет деление мейозом.

Редукционное деление обеспечивает генетическое разнообразие гамет, образуемых организмом, благодаря кроссинговеру и независимому поведению бивалентов в мейозе I.

Кроссинговер обеспечивает перерекомбинацию отцовских и материнских аллелей в группах сцепления, который в каждом отдельном случае приводит к обмену равным по количеству генетическим материалом. Этот процесс является эффективным механизмом перерекомбинации генов. Случайное расположение бивалентов в плоскости экватора веретена деления и последующее их расхождение в анафазе I мейоза обеспечивает перерекомбинацию групп сцепления в гаплоидном наборе гамет.

Завершение мейоза для мужских и женских гоноцитов различ-ное. При мейозе сперматогонии возникают четыре сперматоцита, которые затем дифференцируются в сперматозоиды.

При мейозе первое деление созревания завершается образованием ооцита II и первого направительного (редукционного) тельца. При делении ооцита II образуется зрелая яйцеклетка и второе редукционное тельце, а первое в это время делится на два.

3.4.3. ЭНДОМИТОЗ И ПОЛИТЕНИЯ

Эндомитоз (греч. endon – внутри) – один из видов митоза, суть которого заключается в том, что после репликации хромосом деления клетки не происходит. Вследствие этого в клетке происходит увеличение числа хромосом иногда в десятки раз по сравнению с исходным. Эндомитоз встречается в интенсивно функционирующих клетках различных тканей: в тканях нематод, насекомых, ракообразных, в корешках некоторых растений. Допускают, что эндомитоз возник в процессе эволюции как один из вариантов митоза.

Политения (греч. poly – много и лат. taenia – лента) – воспроизведение в хромосомах тонких структур (хромонем), количество которых увеличивается многократно (до 1000 и более раз), без увеличения числа хромосом. Хромосомы приобретают гигантские размеры, поскольку увеличивается количество ДНК. Политения впервые описана Э. Бальбиани в 1881 г. При политении выпадают все фазы митотического цикла, кроме репродукции хромонем. Благодаря неравномерной спирализации в политенных хромосомах образуются темные поперечные полосы (диски), выявляемые при окраске хромосом (рис. 3.19). Политения встречается у двукрылых насекомых, инфузорий, некоторых растений. В клетках слюнных желез дрозофилы за счет политенизации хромосом плоидность ядер достигает 1024. Политению используют для построения карт хромосом, обнаружения хромосомных перестроек.

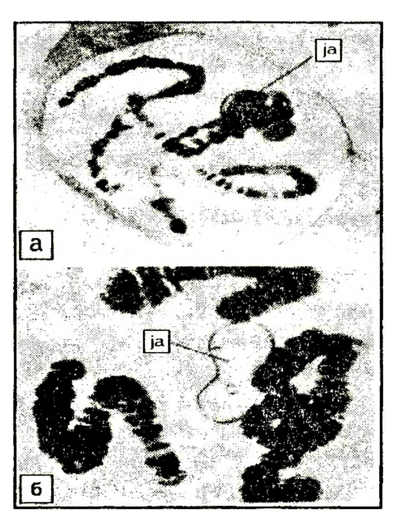


Рис. 3.19. Политенные хромосомы в ядрах клеток слюнной железы дрозофилы: а - хромосомы в ядре; б - резко увеличенные хромосомы, видно ядрышко (Ja) (по O. Necasu et al., 1969).

3.4.4. АМИТОЗ

Амитоз – прямое деление клетки, которое представляет собой деление ядра без спирализации хромосом и без образования митотического аппарата. Прямое деление характеризуется первоначально перешнуровкой ядрышка, затем ядра и цитоплазмы (рис. 3.20). Ядро может делиться на две равномерные части (равномерный амитоз) или две неравномерные части (неравномерный), либо ядро делится на несколько частей (фрагментация, шизогония у плазмодия). Иногда после деления ядра цитоплазма не делится, и возникают многоядерные клетки (амитоз без цитотомии).

В зависимости от факторов, обусловивших амитоз, выделяют три его вида: генеративный, реактивный и дегенеративный.

Генеративный амитоз отмечается при делении высокоспециализированных полиплоидных клеток. Наблюдается у инфузорий при делении макронуклеуса, в некоторых клетках млекопитающих (печени, эпидермиса).

Реактивный амитоз выявляется при различных повреждающих воздействиях (ионизирующее облучение), нарушении обменных процессов (голодание, нарушение нуклеинового обмена, денервация ткани). Этот вид амитоза обычно не завершается цитотомией и приво-

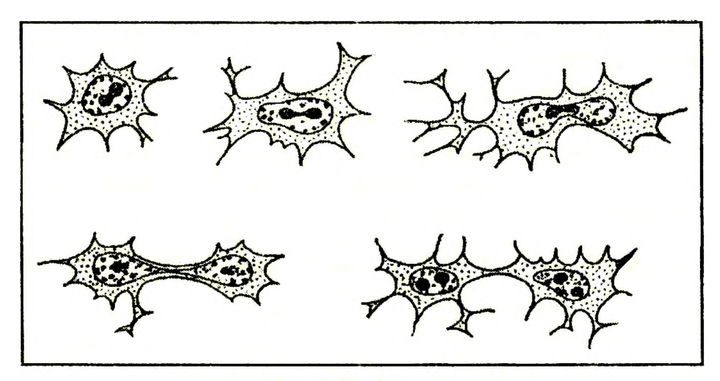


Рис. 3.20. Амитоз:
стадии деления синовиальной клетки мыши (по П.Б. Гофману-Кадошникову, 1966).

дит к образованию многоядерных клеток. Вероятно, его следует рассматривать как компенсаторную реакцию, приводящую к увеличению поверхности обмена между ядром и цитоплазмой.

Дегенеративный амитоз возникает в стареющих клетках с угасающими жизненными свойствами. Этот вид представлен фрагментацией и почкованием ядер. Он не имеет отношения к репродукции клеток. Появление дегенеративных форм митоза служит одним из признаков некробиотических процессов.

3.4.5. ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК

Пролиферация (лат. proles – потомство, fero – несу) – увеличение числа клеток путем митоза, приводящее к росту ткани. Интенсивность пролиферации регулируется стимуляторами и ингибиторами вырабатываемыми как вдали от регенерирующих клеток (гормонами), так и внутри их.

В последнее время принято разделять клетки тканей животных по способности к пролиферации на три основные группы: лабильные, стабильные и статические.

К *лабильным* относят такие клетки, которые быстро и легко обновляются в процессе жизнедеятельности организма (клетки крови, эпителия слизистой ЖКТ, эпидермиса и др.).

К *стабильным* клеткам относят клетки таких органов, как печень, поджелудочная железа, слюнные железы и др., которые обнаруживают ограниченную способность к размножению. Последняя проявляется обычно при повреждении данного органа.

К *статическим* клеткам относят клетки миокарда и нервной тка-

ни, которые, как считает большинство исследователей, не делятся или делятся при чрезвычайных условиях.

Процесс заживления ран связан с делением клеток. Значение пролиферации в медицине определяется способностью клеток разных тканей к делению. Ни одна рана не может зажить без деления клеток. И врач, приступая к операции, должен учитывать способность клеток тканей к размножению (пролиферации).

3.4.6. МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Познать механизмы деления клетки удалось только в последние годы XX столетия, благодаря работам Л. Хартвелла, Т. Ханта и П. Норса, за которые авторы были удостоены Нобелевской премии в 2001 г.

Впервые были идентифицированы ключевые молекулы, регулирующие клеточный цикл у эукариот. Был открыт специфический класс генов, контролирующих сам клеточный цикл, среди которых идентифицирован ключевой регулятор клеточного цикла – циклин - зависимая киназа (cyclin dependent kinase – CDK). Механизм действия этого гена сводится к химическому фосфорилированию других протеинов, с помощью которых он проводит клетки через весь присущий им цикл.

Одновременно были открыты специальные циклиновые белки, которые регулируют функцию циклин - зависимой киназы. Эти циклины периодически подавляются при каждом клеточном делении, что чрезвычайно важно для осуществления контроля над клеточным циклом. Среди генов, ответственных за процесс деления, был выделен ген CDK 28, который контролирует первый шаг в процессе прохождения G1 - фазы клеточного цикла. Этот ген был назван “стартовым”.

Ключевую роль в контроле клеточного цикла играет особый ген cdc 2. Он соответствует "стартовому" гену, контролирующему переход от стадии G1 к стадии S. Ген cdc 2 регулирует различные фазы клеточного цикла. У человека он был назван CDK 1 (циклин - зависимая киназа 1), который кодирует протеин, относящийся к группе так называемых циклин-зависимых киназ. Их активация находится в прямой связи с процессом обратного фосфорилирования, суть которого состоит в том, что фосфатные группы присоединяются к протеину или отщепляются от него. У человека было обнаружено около шести различных CDK-молекул.

Белки-циклины – обычные протеины, которые образуются и разрушаются на протяжении каждого клеточного цикла. Они названы так, потому что уровень этих протеинов в ходе клеточного цикла

колеблется с определенной периодичностью. Белки-циклины связываются с CDK-молекулами, регулируя таким образом CDK-активность и отбирая протеины для их последующего фосфорилирования. На протяжении всего клеточного цикла количество CDK-молекул не меняется, однако благодаря регуляторной функции циклинов активность CDK-молекул претерпевает определенные изменения.

Открытия механизмов деления клеток важны для понимания развития хромосомной неустойчивости в раковых клетках, т.е. каким образом участки хромосом перестраиваются, теряются или неравномерно распределяются между дочерними клетками. Подобные изменения структуры хромосом являются результатом нарушения контроля клеточного цикла. Гены, кодирующие CDK-молекулы и циклины могут работать как онкогены. В ходе клеточного цикла CDK-молекулы и циклины действуют совместно с продуктами генов опухолевых супрессоров. Повышение уровня CDK- молекул и циклинов обнаруживается у человека при опухолях мозга, молочной железы. Клинические исследования могут существенно продвинуться, благодаря использованию ингибиторов CDK-молекул. Эти исследования будут определять принципы разработки терапевтических методов лечения онкологических заболеваний.

3.5. КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ

Гибель (смерть) отдельных клеток или целых их групп постоянно встречается у многоклеточных организмов, причиной которой могут быть различными. Их делят на две категории: *некроз* (греч. nekrosis - омертвление) и *апоптоз* (от греч. корней означающих "отпадение" или "распадение"), который часто называют программируемой клеточной смертью.

3.5.1. НЕКРОЗ

Некроз – вид клеточной смерти, который связывают с нарушением внутриклеточного гомеостаза в результате нарушения проницаемости клеточных мембран, приводящих к изменению концентрации ионов в клетке, необратимых изменений в митохондриях и к прекращению всех жизненных функций, включая синтез макромолекул. Некроз вызывает повреждение плазматической мембраны, подавление активности мембранных насосов под действием многих ядов, необратимые изменения энергетики при недостатке кислорода или отравлении митохондриальных ферментов. Клетка набухает за счет ее обводнения, в цитоплазме происходит увеличение концентрации

ионов Na^+ и Ca^{2+}, закисление цитоплазмы, набухание вакуолярных компонентов и разрыв их мембран, прекращение синтеза белков в цитоплазме, освобождение лизосомных гидролаз и лизис клетки. Ядра клеток вначале компактизируются (пикноз ядер), но по мере набухания ядра и разрыва его оболочки пограничный слой распадается на мелкие массы (кариорексис), затем наступает кариолизис – растворение ядра. Гибели подвергаются большие группы клеток, а участки некроза подвергаются атаке лейкоцитов. В зоне некроза развивается воспалительная реакция.

3.5.2. АПОПТОЗ

В процессе развития организмов и их функционирования во взрослом состоянии часть клеток постоянно гибнет без их физического или химического повреждения, происходит как бы их "беспричинная" гибель, которая наблюдается на всех стадиях онтогенеза.

Во взрослом организме также постоянно происходит "спонтанная" гибель клеток. Погибают клетки крови, эпидермиса кожи, клетки тонкого кишечника, фолликулярные клетки яичника после овуляции.

Клеточная смерть регулируется межклеточными взаимодействиями различным образом. Клетки многоклеточного организма нуждаются в сигналах, что бы оставаться живыми. При их отсутствии развивается программа "самоубийства" или программированной смерти. В то же время клетки могут получать сигналы, которые в клетках-мишенях запускают процессы, приводящие к гибели по типу апоптоза. Термин "апоптоз" был введен при изучении гибели части клеток печени при неполной перевязке портальной вены.

Процесс начинается с того, что соседние клетки теряют контакты, в ядрах происходит специфическая конденсация хроматина. Морфологические признаки апоптоза состоят в уменьшении размеров, сморщивании клетки, уплотнении и фрагментации хроматина, обычно прилежащего к ядерной оболочке. Эти изменения служат самым ранним проявлением апоптоза, предшествующим процессам деградации. Затем в ядерной мембране образуются инвагинации и хроматиновые фрагменты отшнуровываются от ядра. Ядро фрагментируется на отдельные части, затем фрагментируется сама клетка на отдельные тельца, отграниченные плазматической мембраной – апоптотические тельца. Апоптоз – процесс, приводящий не к растворению клетки (лизису), а к ее фрагментации, распаду. Апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами или даже соседними нормальными клетками. При этом не развивается воспалительная реакция.

Процесс гибели сходен как во время эмбрионального развития, во

взрослом состоянии, так и при патологических процессах. Апоптоз может быть вызван целым рядом внешних факторов (радиация, действие некоторых токсических ферментов, ингибиторов клеточного метаболизма, воздействию метаболитов паразитов). Необратимые повреждения ДНК вызывают апоптоз.

Биологическая роль апоптоза очень велика. Это удаление отработавших или ненужных на данном этапе развития клеток, удаление измененных или патологических клеток, особенно мутантных или зараженных вирусами.

Апоптоз представляет собой генетически программированную гибель клеток, которой управляют особые гены. Как и во всякой биологической системе, такая регуляция осуществляется по антагонистическому принципу: стимулирует апоптоз ген p53, ингибирует – ген bcl 2. Белок, контролируемый геном p53, обладает способностью блокировать клеточное деление и запускать механизм апоптоза. Такой механизм встречается в опухолевых клетках у 55-70% раковых больных.

Избирательная гибель клеток не менее важна для морфогенеза, чем другие клеточные процессы. Установлено, что гибель клеток имеет три уровня регуляции: генетический контроль, межклеточные взаимодействия и организменный уровень.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

ГЛАВА IV. РАЗМНОЖЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ

4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ФОРМ РАЗМНОЖЕНИЯ

Способность к самовоспроизведению – одна из основных особенностей живых систем. На молекулярном уровне процесс репродукции определяется способностью нуклеиновых кислот к самоудвоению. На онтогенетическом уровне самовоспроизведение осуществляется в разнообразных формах: от простого деления одноклеточных организмов до полового размножения растений и животных, которое является чрезвычайно сложным процессом в структурном и функциональном отношениях.

Размножение (репродукция) – способность организмов производить себе подобных, свойство организмов производить потомство. Существование особи поддерживается размножением клеток, а существование вида поддерживается размножением особей. Размножение – необходимое условие существования вида и преемственности последовательных генераций внутри вида. Биологическая роль размножения состоит в том, что оно обеспечивает смену поколений. Различия, проявляющиеся у особей разного поколения, делают возможным естественный отбор и эволюцию форм жизни на Земле. Способность к размножению – неотъемлемое свойство живого. С его помощью сохраняются во времени биологи-

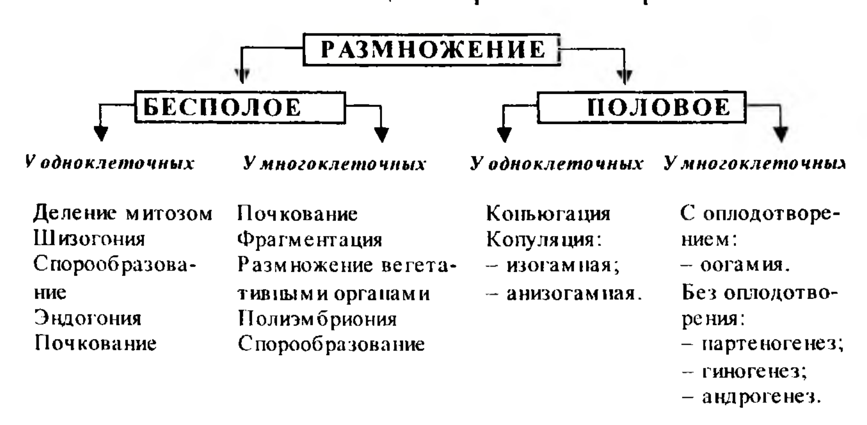


Таблица 4.1. **Сравнительная характеристика бесполого и полового размножения**

Показатели	Бесполое размножение	Половое размножение
Клеточный источник наследственной информации	Одноклеточные организмы Многоклеточные организмы (одна или несколько клеток родительской особи)	Гаметы, продуцируемые родителями (каждый для будущего потомка представлен одной клеткой)
Родители	Одна особь	Как правило, две особи
Потомство	Точная в генетическом плане копия родителя	Отличная генетически от обоих родителей
Клеточный механизм	Митоз	Мейоз
Значения	Способствует поддержанию приспособленности особей к средовым условиям	Создает предпосылки к освоению разнообразных средовых условий и осуществления творческой роли естественного отбора

ческие виды и жизнь как таковая. В процессе размножения решаются задачи увеличения числа особей, складывающихся типов структурно-физиологической организации. Последнее обусловлено тем, что при размножении осуществляется передача в ряду поколений генетического материала (ДНК), т.е. определенной, специфической биологической информации для данного вида. Хотя способы размножения в растительном и животном мире очень разнообразны, их можно свести к двум основным типам: бесполому и половому (табл. 4.1).

4.2. БЕСПОЛОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

Бесполое размножение – вид размножения, в котором участвует только одна родительская особь. В результате ее деления или почкования образуется одна или несколько новых особей, генотипически идентичных исходной родительской особи. При бесполом размножении обычно не образуются какие-либо специальные клетки и новому организму дают начало соматические клетки.

Бесполое размножение встречается: у одноклеточных (амебы, жгутиковые, инфузории); у бактерий, цианобактерий и некоторых зеленых водорослей в виде простого деления пополам; у плазмодиев – шизогонии, почкования – у дрожжевых грибов, сосущих инфузорий. Внутреннее почкование или эндогония наблюдается у токсоплазмы. У многоклеточных животных бесполое размножение представлено почкованием у губок, гидры (почка из экто- и энтодермы), фрагментацией (перешнуровка тела на ряд частей) у ресничных (планария) и кольчатых червей.

У многоклеточных растений для размножения служат вегетативные органы: корень (вишня, слива, шиповник), стебель (смородина, крыжовник, ива), лист (бегония, фиалки, гиацинт) и их видоизменения – клубни (картофель, георгины), луковицы (тюльпаны, лук, чеснок), корневища (пырей, осот) и др.

Полиэмбриония – случай бесполого размножения у организмов размножающихся половым способом на ранних стадиях эмбрионального развития. У животных полиэмбрионию описал И.И. Мечников, который наблюдал расщепление бластул у медузы и развитие из каждого агрегата клеток целого организма. Этот способ размножения наблюдается и у человека. С ним связывают развитие однояйцевых однополых близнецов (рис. 4.1).

Спорообразование – разновидность вегетативного размножения, для которого характерно развитие специальных клеток. Спора (греч. spora – посев, семя) – одна из стадий жизненного цикла, служащая для размножения. Она состоит из клетки, возникающей путем митоза или мейоза. Спора покрыта оболочкой, защищающей ее от неблагоприятных условий внешней среды. Спорообразование

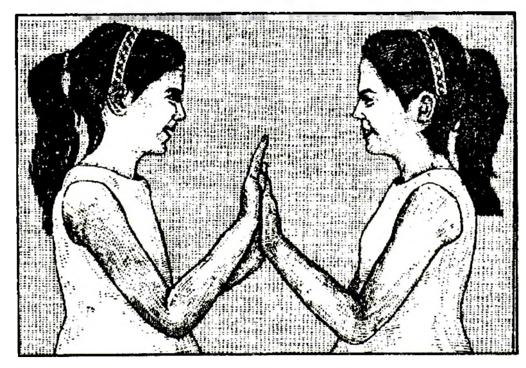


Рис.4.1. Однояйцевые близнецы (по S. Sinnott et al.1958).

наблюдается: у одноклеточных (споровики), водорослей (улотрикс), грибов, мхов, папоротников, хвощей. Спорообразование как способ размножения наблюдается у высших растений. У бактерий, хотя и образуются споры, но они служат для выживания в неблагоприятных условиях, а не для размножения.

Бесполое размножение характерно для животных с относительно низким уровнем структурно-физиологической организации, к которым принадлежат многие паразиты человека. У паразитов бесполое размножение способствует не только увеличению численности особей, но и захвату новых ареалов, помогает пережить неблагоприятные условия.

4.3. ПОЛОВОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

Половое размножение – возникновение и развитие потомства из оплодотворенной яйцеклетки – зиготы (греч. zygota – спаренная), т.е. слившихся женской и мужской половых клеток. При половом размножении преемственность между поколениями осуществляется только через половые клетки – гаметы (греч. gamos – брак) с гаплоидным набором хромосом, возникающие благодаря мейозу (яйцеклетка и сперматозоид).

В ходе исторического развития живой природы, половое размножение стало доминирующим в растительном и животном мире, т.к. по сравнению с бесполым оно имеет ряд существенных преимуществ:

1. Достигается более высокий коэффициент размножения, т.е. возникает большее количество зачатков новых особей.

2. Происходит полное обновление генома организма в связи с объединением материнской и отцовской генетической информации. Этот факт является постоянным источником наследственной изменчивости, имеющей особое значение для эволюционной пластичности видов, а также расширяет адаптивные возможности последних к абиотическим и биотическим условиям и гарантирует успех в борьбе за существование.

В основе полового размножения лежит половой процесс, суть которого сводится к объединению в наследственном материале для развития потомка генетической информации его родителей.

Половое размножение у многоклеточных, в том числе и у человека, характеризуется тремя внешними морфологическими особенностями.

1. Источником образования новых организмов служат специальные клетки родительского организма – половые клетки (гаметы).



Рис. 4.2. Электронная микрофотография конъюгации между бактериями (по Н.П. Дубинину, 1976).

2. Имеется два рода половых клеток – мужские и женские, которые чаще всего вырабатываются разными особями (кроме случаев истинного гермафродитизма). Половые клетки отличаются друг от друга по своим морфологическим и физиологическим свойствам, т.е. обладают половой дифференцировкой.

3. Для образования нового организма необходимо слияние по меньшей мере двух половых клеток – мужской и женской.

В процессе эволюции эукариот сформировались две основных формы полового размножения – копуляция, нерегулярные типы полового размножения, а также одна форма полового процесса – конъюгация.

Конъюгация (лат. conicatio – соединение) – форма полового процесса, обеспечивающего повышение наследственной изменчивости, при которой не образуются специальные половые клетки. Характерна для прокариот (энтеробактерии, псевдомонады и др.), простейших (инфузории), водорослей (диатомовые, улотрикс), грибов (рис. 4.2). В процессе конъюгации две особи временно соединяются с целью обмена наследственным материалом, в результате чего появляются особи, генетически отличные от родительских организмов. В дальнейшем они осуществляют бесполое размножение.

Копуляция (лат. copulatio) – процесс слияния двух половых клеток (или особей) внешне почти не различающихся (изогамия) или различающихся (анизогамия). Изогамия характерна для одноклеточных водорослей, низших грибов. корненожек радиолярий, жгутиковых (политома), анизогамия – для хламидомонады, плазмодиев. Если раз-

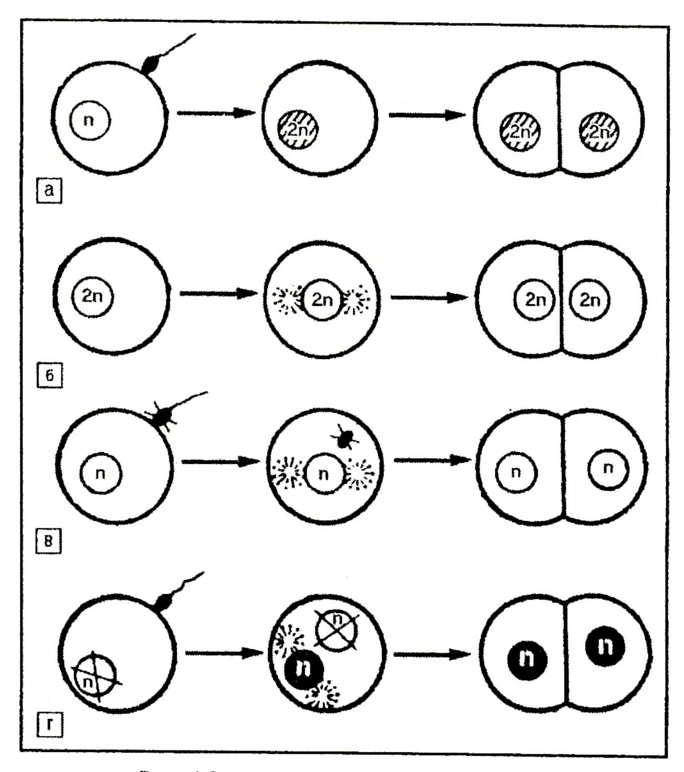


Рис. 4.3. Виды полового размножения:
а - нормальное оплодотворение; б - партеногенез; в - гиногенез; г - андрогенез (по М.Е. Лобашову, 1967).

личия в гаметах резко выражены (оогамия), то говорят об оплодотворении (рис. 4.3.а). Оогамная копуляция характерна для высших позвоночных и человека.

Образование гамет обоих видов в одном организме, имеющем мужскую и женскую половые железы называют гермафродитизмом (греч. Hermaphroditos – сын Гермеса и Афродиты, мифич. – обоеполое существо). Гермафродитизм широко распространен в природе, может быть и у человека, который обычно обусловлен генетически. Он может быть истинным, когда у одной и той же особи имеются одновременно мужские и женские половые железы, или ложным (псевдогермафродитизм), когда у особи имеются половые железы одного пола, а наружные половые органы и вторичные половые признаки соответствуют другому полу.

Нерегулярные типы полового размножения представлены партеногенезом, гиногенезом и андрогенезом.

Партеногенез (греч. parthenos – девственница) – процесс развития зародыша из неоплодотворенной яйцеклетки (рис. 4.3.б). Естественный партеногенез впервые был описан Ш. Боне в XVIII веке. Он характерен для низших ракообразных, коловраток, перепончатокрылых (пчелы, осы), отмечается также у птиц (индейка). Партеногенез можно стимулировать искусственно, вызывая активацию неоплодотворенных яиц путем воздействия различными факторами. Искусственный партеногенез был описан в 1886 г. А.А Тихомировым. Различают партеногенез соматический (диплоидный) и генеративный (гаплоидный). При соматическом партеногенезе яйцеклетка не претерпевает редукционного деления, а если и претерпевает, то два гаплоидных ядра, сливаясь вместе, восстанавливают диплоидный набор хромосом. При генеративном партеногенезе зародыш развивается из гаплоидной клетки (трутни медоносной пчелы). Партеногенез у растений называют апомиксис.

Гиногенез (греч. – gyne – женщина) – вид полового размножения, при котором сперматозоиды участвуют как стимуляторы развития яйцеклетки (псевдогамия), но оплодотворения не происходит (рис. 4.3.в). Развитие зародыша идет за счет женского ядра. Гиногенез обнаружен у некоторых видов нематод, костистых рыб, земноводных и многих покрытосеменных растений.

Андрогенез (греч. andros – мужчина) – вид размножения, при котором развитие яйца осуществляется только за счет мужских ядер и материнской цитоплазмы (рис. 4.3.г). Андрогенез может иметь место в тех случаях, когда ядро яйцеклетки гибнет до момента оплодотворения. Если в яйцеклетку попадает один сперматозоид, то развивающийся зародыш с гаплоидным набором хромосом оказывается маложизнеспособным. Жизнеспособность андрогенных зигот нормализуется, если восстанавливается диплоидный набор хромосом. При полиспермии возможно слияние двух мужских пронуклеусов. Андрогенез отмечен у тутового шелкопряда, паразитической осы, у табака, кукурузы.

Явления андрогенеза и гиногенеза используют при изучении наследственности, исследовании ядерно-цитоплазматического взаимодействия, для получения строго гомозиготных организмов, а также животных одного пола. Принцип андрогенеза используется у человека для устранения вероятности рождения ребенка с цитоплазматическими наследственными заболеваниями (объединение материнского ядра яйцеклетки и донорской цитоплазмы).

4.3.1. ГАМЕТОГЕНЕЗ. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГАМЕТ

Гаметогенез – процесс образования половых клеток. У животных половые клетки, как и соматические, происходят из эмбриональных. Обособляющиеся в эмбриогенезе зачатковые клетки путем ряда повторных делений дают гониальные клетки – гонии. Вначале они сходны у обоих полов, но затем дифференцируются у самцов – в сперматогонии, а у самок – в оогонии. В сперматогенезе выделяют четыре периода – размножения, роста, созревания и формирования. В оогенезе выделяют три периода – размножения, роста и созревания (рис. 4.4).

Сперматогенез. В течение первого периода (период размножения) клетки полового зачатка представлены сперматогониями. Это мелкие округлые клетки с очень незначительным количеством цитоплазмы, энергично размножающиеся митозом. Сперматогонии в семеннике

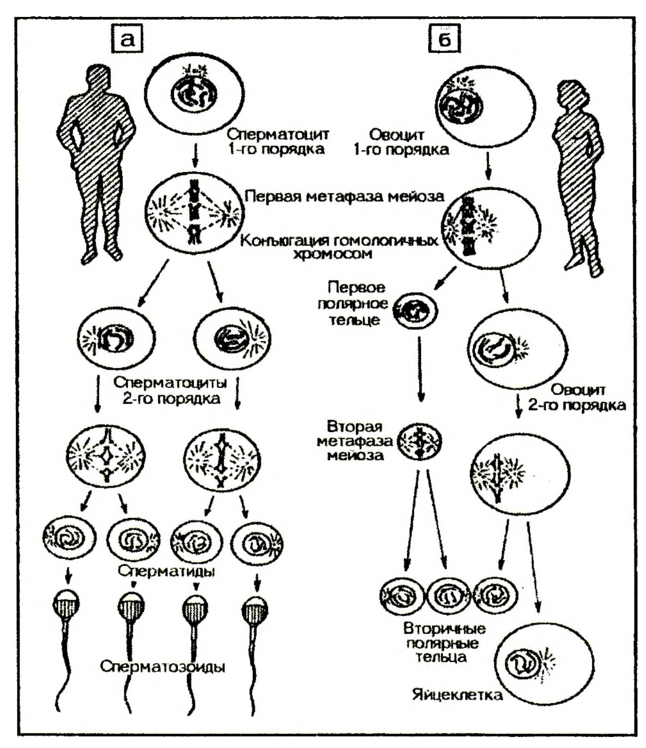


Рис. 4.4. Образование сперматозоидов (а) и яйцеклетки (б) у человека (по Н.П. Дубинину, 1976).

млекопитающих и человека размножаются в течение почти всей жизни организма, до старости. С наступлением половой зрелости и даже раньше часть сперматогониев прекращает размножаться и вступает на путь превращения в сперматозоиды. По мере накопления сперматогониев все новые их генерации вступают на путь превращения в половые клетки. Период роста – второй период сперматогенеза – характеризуется прекращением размножения сперматогониев и превращением их в сперматоциты I порядка. Они растут, увеличиваясь в размере в 4 и более раза. Лежат в стенке канальца ближе к его просвету. Период созревания заключается в двух быстро следующих друг за другом делениях (мейоз I и мейоз II) сперматоцитов I порядка, в результате чего сначала образуются сперматоциты II порядка, а затем сперматиды. По объему сперматоциты II порядка вдвое, а сперматиды вчетверо мельче по объему сперматоцитов I порядка и расположены еще ближе к просвету семенного канальца. В течение периода формирования сперматиды превращаются в сперматозоиды. Из каждого сперматогония образуется 4 сперматозоида.

Оогенез. Период размножения при оогенезе проходит у млекопитающих и человека в течение эмбрионального развития женского организма. К концу внутриутриутробного развития зародыша оогонии прекращают размножаться и становятся ооцитами I порядка, которые вырастают незначительно и сохраняются в яичнике до половой зрелости организма. С наступлением половой зрелости отдельные ооциты вступают в период роста. При этом выделяют период «малого роста», когда происходит увеличение размеров ядра и цитоплазмы, и период «большого роста», в течение которого в цитоплазме накапливаются желточные включения (белки, жиры, жироподобные вещества). Желтка много в яйцах амфибий, рептилий, птиц и очень мало в яйцах ланцетника, плацентарных млекопитающих и человека. Ядро превращается в крупный, чаще всего неокрашиваемый ядерными красителями, «зародышевый пузырек». Центросома у многих животных исчезает. В периоде созревания происходят два последовательных резко неравномерных деления. Ооцит I порядка делится на крупную клетку – ооцит II порядка и мелкую – первое редукционное тельце. Ооцит II порядка отделяет от себя второе редукционное тельце, а сам становится зрелой яйцеклеткой. Первое редукционное тельце может митотически поделиться на два. Неравномерность делений созревания при оогенезе объясняется биологической целесообразностью максимального снабжения цитоплазмой и желтком яйцеклетки.

Таким образом, основные отличия оогенеза от сперматогенеза сво-

дятся к следующему: период размножения оогониев в отличие от сперматогониев заканчивается к моменту рождения; период роста при оогенезе длиннее, чем при сперматогенезе и имеет подразделение на период «малого» и «большого» роста; ооцит вырастает значительно больше, чем сперматоцит и накапливает желточные включения; из ооцита I порядка в противоположность сперматоциту I порядка получается не 4, а лишь 1 полноценная половая клетка; в оогенезе практически отсутствует период формирования.

Гаметогенез характеризуется высокой производительностью. За время половой жизни мужчина продуцирует не менее 500 млрд. сперматозоидов. К пятому месяцу жизни в зачатке яичников насчитывается 6-7 клеток-предшественников яйцеклеток. К началу репродуктивного периода в яичниках имеется до 100 000 овоцитов. Однако от момента полового созревания до прекращения гаметогенеза в яичниках созревает не более 400-500 овоцитов.

Яйцеклетки – овальные, крупные, малоподвижные или совсем неподвижные клетки, которые в сотни и даже в миллионы раз крупнее сперматозоидов. У большинства животных яйцеклетка лишена центросомы и не способна в обычных условиях к самостоятельному делению. В большинстве яйцеклеток содержится желток (питательные вещества для развития зародыша).

По содержанию желтка яйцеклетки делятся на два основных типа: *изолецитальные* (первично- и вторичнолецитальные) и *полилецитальные* (центролецитальные и телолецитальные с умеренным и чрезмерным содержанием желтка) (рис. 4.5). При малом количестве желтка в яйцеклетке он распределен в цитоплазме равномерно, и ядро находится примерно в центре. Такие яйцеклетки называют *алецитальными* (яйцеклетки млекопитающих, плоских червей). Поскольку яйцеклетки млекопитающих все же содержат небольшое количество равномерно расположенного желтка, их можно назвать и изолецитальными. К ним относятся также яйца многих моллюсков, иглокожих, ланцетника. В *телолецитальных* яйцах желток неравномерно распределен в цитоплазме. В области анимального (лат. animal – животное) полюса желтка мало или почти совсем нет. Большая часть его находится в вегетативном (лат. vegetus – живой) полушарии, где желточные зерна лежат более плотно. Примером телолецитальных яиц с умеренным содержанием желтка являются яйца амфибий, а яйца пресмыкающихся, птиц относят к чрезмерно богатым желтком. *Центролецитальные* яйца имеют большое количество равномерно расположенного желтка. Однако у поверхности яйца имеется тонкий слой цитоплазмы, почти лишенный желтка. Расположенное ближе к

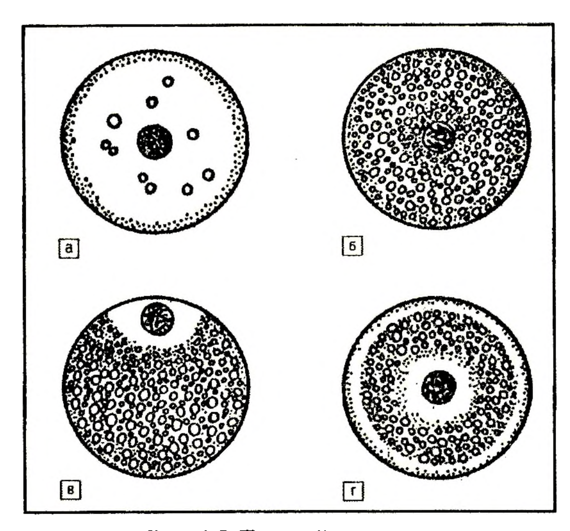


Рис. 4.5. Типы яйцеклеток:
а - алецитальное яйцо; б - гололецитальное (изолецитальное); в - телолецитальное; г - центролецитальное (по Б.Н. Токину, 1966).

центру яйца ядро также окружено слоем относительно чистой цитоплазмы. Эти яйца характерны для членистоногих.

Распределение желтка играет роль для всех последующих процессов эмбриогенеза, поскольку определяет будущую пространственную организацию зародыша. Оно является скорее внешним проявлением более тонких процессов поляризации яйцеклеток, происходящих в кортикальном слое и прилежащих к нему цитоскелетных структурах. Кортикальный слой – это поверхностный слой цитоплазмы яйца вместе с плазматической мембраной, в котором находятся микрофиламенты и кортикальные гранулы. Он играет важную роль в кортикальной реакции при оплодотворении.

Яйцеклетка защищена оболочками (рис. 4.6.а). Различают первичную оболочку, которая образуется самой яйцеклеткой; вторичную оболочку, являющуюся продуктом деятельности фолликулярных клеток и третичные оболочки, которыми яйцо окружается во время прохождения по яйцеводу.

Первичная оболочка имеется у яйцеклеток всех животных. Ее называют желточной. У человека и млекопитающих первичная оболочка входит в состав плотной оболочки, образуя ее внутреннюю часть. Внешняя часть плотной оболочки продуцируется фолликулярными клетками и является вторичной оболочкой. Изнутри плотная

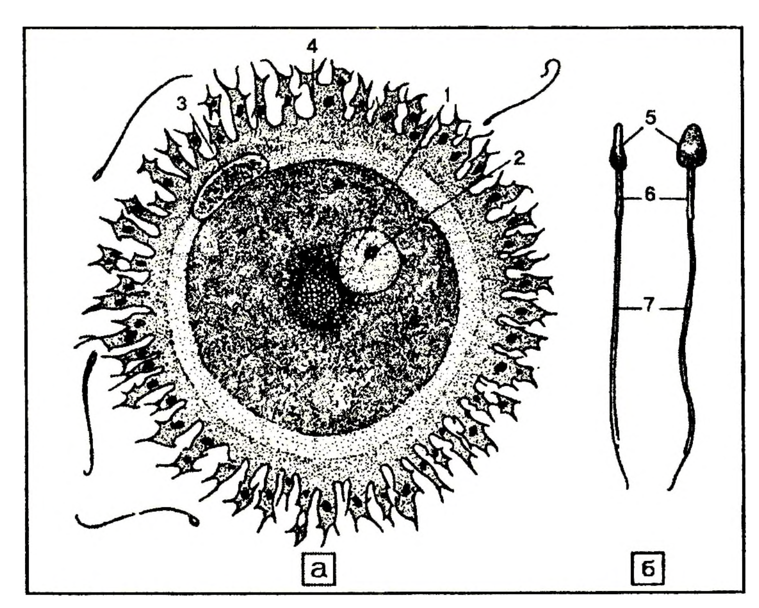


Рис. 4.6. Яйцеклетка (а) (х400) и сперматозоид (б) (х2000) человека:
1 - ядро; 2 - ядрышко; 3 - полярное тельце; 4 - corona radiata; 5 - головка; 6 - шейка; 7 - хвост (по К. Вилли, В. Детье, 1971).

оболочка пронизана микроворсинками яйца, а снаружи – микроворсинками фолликулярных клеток. При большом увеличении она выглядит исчерченной и получила название лучистой оболочки (corona radiata) или блестящей оболочки (zona pellucida). Плотная оболочка совмещает в себе первичную и вторичную оболочки.

Третичные оболочки хорошо развиты у пресмыкающихся, птиц, яйцекладущих млекопитающих, а также у хрящевых рыб и амфибий. Эти оболочки не имеют клеточного строения, они образуются за счет секретов желез яйцевода и защищают зародыш от механических повреждений и действия вредных биотических факторов. У наземных позвоночных третичные оболочки участвуют в запасании воды и питательных веществ для нужд зародыша.

У яйцеклеток снижено значение ядерно-цитоплазматического отношения благодаря увеличенному объему цитоплазмы, в которой размещен желток для развития зародыша. После оплодотворения в еще дробящемся яйце происходит перераспределение цитоплазмы (цитоплазматическая сегрегация). Допускается, что на ранних стадиях способность бластомеров развиваться в определенном направлении за-

висит от наследования ими веществ, полученных за счет ооплазматической сегрегации и концентрирующихся в разных участках цитоплазмы яйцеклетки.

Сперматозоиды – мелкие, подвижные клетки, максимально лишены питательных веществ. Сперматозоид имеет головку, шейку и хвостовую нить (рис. 4.6.б). Головка представлена ядром, окруженным лишь тонким слоем цитоплазмы. В последней обнаруживается акросома, которая образуется за счет пластинчатого комплекса сперматозоида. Она состоит из компактной массы и мембраны, лежащих над ядром. Акросоме отводится большая роль в обеспечении проникновения сперматозоида в яйцо при оплодотворении. В шейке сперматозоида располагаются две центриоли (проксимальная и дистальная). Дистальная центриоль участвует в образовании осевой нити хвоста, а проксимальная – веретена деления оплодотворенного яйца. Хвост, или жгутик, служит органом движения сперматозоида. В основе его лежит осевая нить, окруженная небольшим количеством цитоплазмы и плазмалеммой. Энергию для движения жгутика генерируют митохондрии. Они занимают почти всю среднюю часть сперматозоида и располагаются в виде компактных изолированных скоплений, окружая дистальную центриоль и начало осевой нити хвоста.

Сперматозоид вносит при оплодотворении центросому в яйцеклетку. Цитоплазма головки сперматозоида имеет жидкокристаллическое состояние, чем достигается устойчивость сперматозоидов к неблагоприятным факторам внешней среды. Из-за малого количества цитоплазмы ядерно-цитоплазматическое отношение у сперматозоида высокое, что соответствует главной функциональной задаче – транспортировке наследственного материала к яйцеклетке. Акросомный аппарат обеспечивает проникновение ядра сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки путем растворения ее оболочек, особыми ферментами (гиалуронидаза, протеиназа).

4.3.2. ОСЕМЕНЕНИЕ. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Осеменение – ряд процессов, обусловливающих встречу сперматозоида и яйцеклетки. Различают наружное (у рыб, земноводных) и внутреннее (у пресмыкающихся, птиц, млекопитающих) осеменение. При наружном осеменении сперматозоиды и яйцеклетки выделяются в окружающую среду. При внутреннем осеменении, которое осуществляется посредством копулятивных органов и обусловлено системой безусловных и условных рефлексов, сперматозоиды вводятся самцом непосредственно в половые пути самки, что гарантирует встречу гамет в относительно постоянных условиях.

Гаметы выделяют особые вещества – гамоны, которые обеспечивают их взаимодействие на расстоянии. Яйцеклетка выделяет гиногамоны I и II, сперматозоид – андрогамоны I и II. Гиногамон I представляет собой низкомолекулярные небелковые соединения, которые стимулируют подвижность сперматозоидов и повышают вероятность его контакта с яйцом. Антагонистом гиногамона I является андрогамон I со сходной химической структурой, тормозящий движение сперматозоидов и предохраняющий их от преждевременной растраты энергии. Гиногамоны II (фертилизины), по химической структуре являющиеся белками или гликопротеидами, вообще блокируют двигательную активность сперматозоидов и способствуют фиксации сперматозоида на оболочке яйцеклетки. Значительное количество спермиев, выделяющееся при внутреннем осеменении, необходимо для растворения оболочки яйца (андрогамон II, гиалуронидаза).

Учеными В.П. Врасским и И.И. Ивановым были разработаны методы искусственного осеменения для рыб и сельскохозяйственных животных. Искусственное осеменение у человека было разрешено Минздравом СССР только в 1987 году.

Оплодотворение – слияние двух гамет, в результате чего образуется зигота. Процесс оплодотворения у животных складывается из трех последовательных фаз: сближение гамет; активация яйцеклетки; слияние гамет (сингамия).

Сближение сперматозоида с яйцеклеткой обеспечивается неспецифическими факторами, повышающими вероятность их встречи. К ним относят наступление готовности к оплодотворению у самца и самки, избыточную продукцию сперматозоидов, крупные размеры яйцеклетки, выделение гаметами особых веществ – *гамонов* (гормонов гамет), способствующих их сближению.

В момент контакта сперматозоида с оболочкой яйцеклетки происходит акросомная реакция, во время которой под действием протеолитических ферментов, локализированных в акросоме, яйцевые оболочки растворяются, плазматические мембраны гамет сливаются и через образующийся вследствие этого цитоплазматический мостик цитоплазмы яйцеклетки и сперматозоида объединяются. Ядро и центриоль сперматозоида переходят в цитоплазму яйца, его мембрана встраивается в мембрану яйцеклетки.

Активация яйцеклетки происходит в результате контакта со сперматозоидом. Она проявляется в сложных структурных и физико-химических изменениях. Поскольку участок мембраны сперматозоида

проницаем для ионов натрия, последние, поступая внутрь яйца, изменяют мембранный потенциал клетки. Затем происходит увеличение содержания ионов кальция и растворение кортикальных гранул. Выделяющиеся при этом специфические ферменты способствуют отслойке желточной оболочки, которая вскоре затвердевает. Она называется оболочкой оплодотворения. Описанные процессы представляют собой так называемую кортикальную реакцию. У костистых рыб, земноводных изменения цитоплазмы сопровождаются морфологическими перестройками, которые получили название расслоения, или сегрегации плазмы. Активация яйцеклетки завершается началом синтеза белка на трансляционном уровне за счет запасенных в оогенезе иРНК, тРНК, рибосом и энергии.

У многих беспозвоночных, млекопитающих яйцеклетка в момент встречи со сперматозоидом обычно находится в стадии диакинеза. Блок мейоза снимается после активации яйцеклетки вследствие оплодотворения. В момент завершения мейоза в яйцеклетке ядро сперматозоида принимает вид интерфазного, а затем профазного ядра. Такое ядро с гаплоидным набором хромосом получает название мужской пронуклеус. Ядро яйцеклетки, закончившее мейоз, превращается в женский пронуклеус. Оба пронуклеуса сближаются и сливаются (синкарион). Это и есть момент окончательного слияния гамет (сингамия), завершающегося формированием зиготы, первое митотическое деление, которое приводит к образованию двух клеток зародыша – бластомеров.

4.3.3. ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА И РАЗДЕЛЬНОПОЛОСТИ

При переходе к многоклеточности, впервые возникает ситуация, когда один организм может производить гаметы двух половых типов одновременно, т.е. является гермафродитом. Маловероятно, что многоклеточные организмы уже в момент своего появления были раздельнополыми. И действительно, среди растений, кишечнополостных, плоских, кольчатых червей, моллюсков много обоеполых организмов. Несмотря на продукцию гермафродитами и мужских, и женских гамет, самооплодотворение для них нетипично. Это обусловлено обычно несовпадением времени созревания яйцеклеток и сперматозоидов. Истинный гермафродитизм описан и у человека. Он развивается в результате нарушения эмбриогенеза при одинаковом наборе половых хромосом – ХХ и ХУ – во всех соматических клетках. У некоторых людей-гермафродитов обнаружен мозаицизм по половым хромосомам в соматических клетках. Одни из них имеют пару ХХ, другие – ХУ.

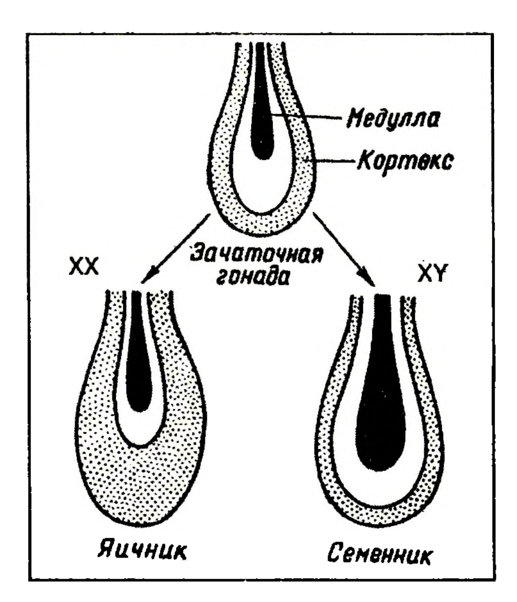


Рис. 4.7. Схема дифференцировки гонад в онтогенезе (по М.Е. Лобашову, 1967, с изменениями).

Двойственной по происхождению, или бисексуальной закладывается гонада у млекопитающих и человека. Внешний ее слой (cortex) несет зачатки яичника, а внутренний (medulla) – семенника. Характер дифференцировки определяется генотипом зиготы. Если генотип особи «XX», то преимущественно развивается cortex, и формируется яичник. При генотипе «XY» разрастается medulla, и формируется семенник. Эти факты послужили основанием М. Чартману для развития представлений о бисексуальности организмов (рис. 4.7).

Формирование полового диморфизма и раздельнополости связано с возникновением эукариот. Этот процесс был связан с увеличением размеров гамет, появлением крупных и мелких гамет, возникновением анизогамии как вида копуляции и продукцией большого количества спермы. Следующим шагом в эволюции полового диморфизма была дифференцировка особей на продуцирующих преимущественно сперматозоиды (формирование самца) и на особей, продуцирующих преимущественно яйцеклетки (формирование самки).

ГЛАВА V. РЕПРОДУКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

5.1. ОСОБЕННОСТИ ООГЕНЕЗА И СПЕРМАТОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА И ИХ ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Оогенез у человека. Специфические половые признаки у женского плода становятся заметными лишь при достижении плодом размеров около 20 мм в длину. Первичные половые клетки, включающиеся в структуру закладок гонад, пролиферируют и дифференцируются в оогонии в яичниках у эмбрионов 2-месячного возраста. К концу 3-го месяца в глубине гонад женских эмбрионов обнаруживаются дифференцированные ооциты в стадии профазы мейоза I. Гистологическая дифференцировка яичников к 7 месяцам приобретает быстрые темпы, так что к 9-месячному возрасту плода в каждом из яичников формируется в среднем 200-400 тыс. ооцитов, по другим данным – около 1 млн. (рис. 5.1). Ооциты окружены непрерывным монослоем

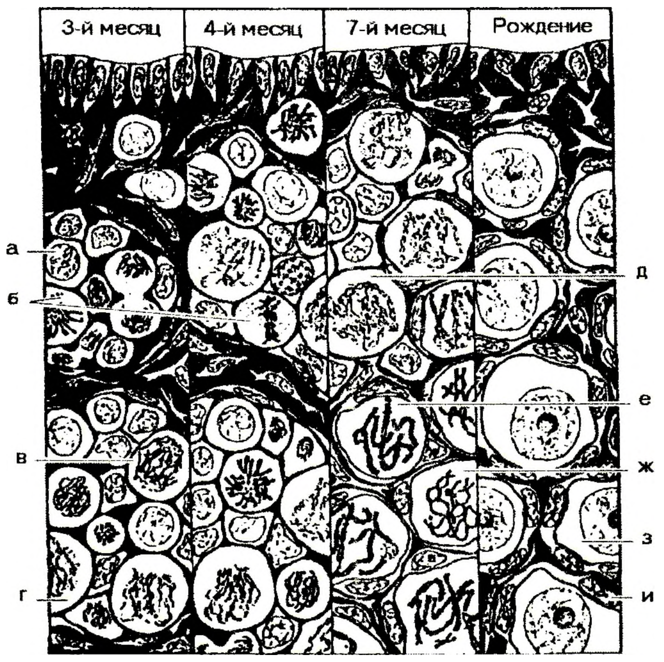


Рис. 5.1. Оогенез у плода женского пола человека:
а - интерфаза; б - метафаза; в - анафаза; г - лептотена; д - зиготена; е - пахитена; ж - диплотена; з - диакинез; и - клетки, окружающие ооцит (по S. Ohno et al., 1962).

фолликулярных клеток (гранулезная оболочка) и образуют так называемые примордиальные фолликулы. К концу внутриутробного периода после профазы мейоза I ооцит I переходит в состояние диплотены, продолжающейся до наступления у женщин половой зрелости. Первое мейотическое деление ооцита I у человека совершается еще до раскрытия созревшего фолликула (граафова пузырька), которое обычно происходит с наступлением половой зрелости. Из-за чрезвычайно неравномерного разделения цитоплазмы и запасов желтка первичного ооцита освобождаются две неравномерные клетки – сравнительно крупный вторичный ооцит и мелкое рудиментарное редукционное (полярное) тельце. Обе клетки попадают в брюшную полость и далее движениями бахромчатого конца маточной трубы направляются в ее канал, где в ускоренном темпе их ядра проходят второе мейотическое деление, протекающее по типу митоза. Зрелая яйцеклетка, снабженная гаплоидным ядром и необходимыми питательными веществами в цитоплазме, оказывается подготовленной к оплодотворению, тогда как рудиментарное полярное тельце, как и два его параллельно образовавшихся аналога, разрушаются, высвобождая ядерный продукт в среду, окружающую зрелое яйцо. У человека второе мейотическое деление совершается, по-видимому, в момент оплодотворения (рис. 5.2).

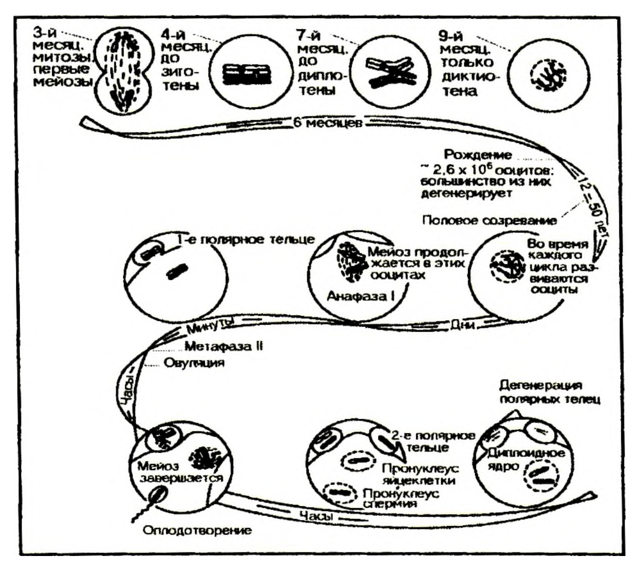


Рис. 5.2. Схема мейоза у женщины (по K. Bresch, M. Hausman, 1972).

Как выяснилось, регулярный рост фолликулов, их овуляция и атрезия (обратное развитие) контролируются фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами гипофиза. Растущие фолликулы секретируют эстрогены (эстрадиол и прогестерон), влияющие, в свою очередь, на интенсивность секреции гонадотропинов. Установлено, что рост фолликулов зависит, в основном, от фолликулостимулирующего гормона, а созревание яйцеклетки и овуляция – от лютеинизирующего. Такой эволюционно сложившийся механизм синхронизирует два причинно не связанных процесса: созревание яйцеклеток и их овуляцию, что обеспечивает выход в яйцевод зрелой, готовой к оплодотворению гаметы. Если для возобновления мейоза достаточно небольшого увеличения секреции лютеинизирующего гормона, то для индукции овуляции требуется его полноценный выброс. Следовательно, при восстановлении гонадотропной функции гипофиза может возникнуть ситуация, когда яйцеклетка завершила первое деление созревания и готова к оплодотворению, а овуляция, вследствие недостаточного (или растянутого во времени) увеличения секреции лютеинизирующего гормона задерживается. Тогда возникает так называемое внутрифолликулярное перезревание («старение») яйцеклетки. При этом меняются свойства ооплазмы, в частности, ее кортикального слоя, препятствующего проникновению в яйцеклетку избыточных сперматозоидов, а также структуры, обеспечивающей расхождение хромосом (прежде всего, аппарата веретена деления). Эти нарушения вызывают гибель гаметы, потерю способности к оплодотворению или формирование зиготы с несбалансированным хромосомным набором. В результате зародыши погибают или формируются эмбрионы с хромосомными аномалиями (например, синдром Дауна). Многие исследователи рассматривают внутрифолликулярное перезревание как следствие нарушения нейрогормональной регуляции репродуктивной функции, связанного с сезонными изменениями в секреции гормонов.

Сперматогенез у человека. Дифференциация первичных половых клеток до сперматогоний происходит у зародыша человека с мужским кариотипом, когда его размеры в длину едва достигают 15 мм и сопровождаются одновременно становлением гистологической архитектоники семенника. Формирование специфических половых признаков у плода мужского пола начинается гораздо раньше, чем у плода женского пола. Период образования первичных сперматогоний весьма короткий, происходит при интенсивной пролиферации первичных половых клеток со многими нарушениями в течении митозов: часто наблюдаются нерасхождения и отставания хромосом. Многие клетки

в этой стадии дегенерируют. У мужчин образование и выделение гамет – процесс, начинающийся с наступлением половой зрелости и продолжающийся в течение всей жизни. Процесс образования спермия занимает примерно 70 дней. На 1 г массы яичка в сутки образуется 10^7 сперматозоидов. Эпителий семенного канальца состоит из наружного слоя клеток зачаткового эпителия и, примерно, шести слоев клеток, которые соответствуют последовательным стадиями развития сперматозоидов. Деление клеток зачаткового эпителия дает начало многочисленным сперматогониям, которые увеличиваются в размерах и становятся сперматоцитами первого порядка. Последние в результате мейоза I образуют сперматоциты второго порядка, а после мейоза II превращаются в сперматиды (рис. 5.3). Между «тяжами» из развивающихся клеток расположены крупные клетки Сертоли, или трофические клетки, расположенные во всем пространстве от наружного слоя канальца до его просвета. Здесь сперматоциты пре-

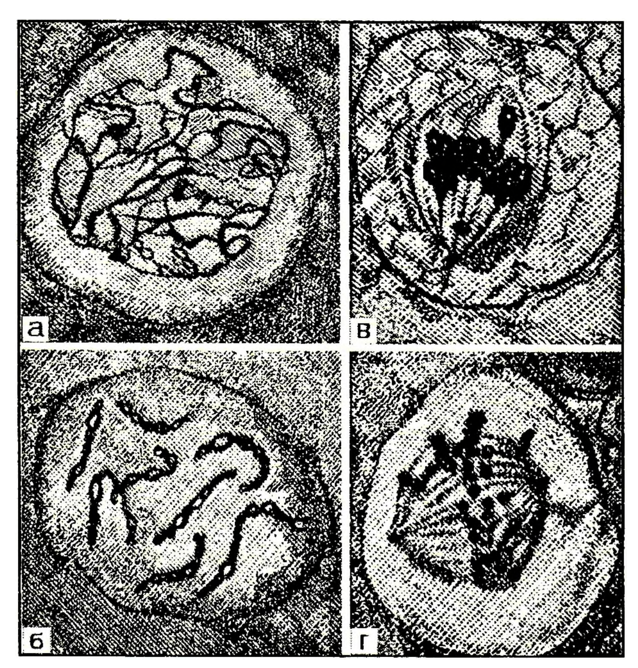


Рис. 5.3. Сперматогенез у человека:
а - зиготена (конъюгация гомологичных хромосом); б - пахитена; в - метафаза I; г - анафаза II (по B. Severinghause, 1942).

вращаются в сперматиды и, созревая, превращаются в сперматозоиды. Вероятно, клетки Сертоли обеспечивают созревающим спермиям механическую опору, защиту и питание. Эти клетки секретируют и жидкость, с которой спермии проходят по канальцам. Рост и развитие спермиев у человека стимулируется фолликулостимулирующим гормоном, а синтез тестостерона лейдиговыми клетками яичка – лютеинизирующим гормоном гипофиза. Тестостерон – главный андрогенный гормон, влияющий на формирование первичных и вторичных половых признаков. Для успешного образования спермиев необходимы и тестостерон, и фолликулостимулирующий гормон, тогда как развитие вторичных половых признаков как в период полового созревания, так и поддержание их в течение всей взрослой жизни, контролируются только тестостероном.

5.2. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА

Яйцеклетка и сперматозоид имеют весьма ограниченную продолжительность жизни и еще более ограничены временем сохранения или способности к оплодотворению.

У человека, освобожденное из яичника яйцо сохраняет способность к оплодотворению около 24 ч, тогда как сперматозоиды человека в половых путях женщины остаются подвижными более 4 суток, но оплодотворяющую способность теряют уже через 1-2 дня. Скорость движения сперматозоидов в обычных условиях, по разным данным, составляет 1,5-3 мм/мин.

В эякуляте человека в среднем содержится 350 млн. сперматозоидов, из них лишь некоторые достигают яйцевода, будучи способными к оплодотворению яйцеклетки. Если количество сперматозоидов в эякуляте мужчины меньше 150 млн. (или меньше 60 млн. на 1 мл), то вероятность оплодотворения резко снижается. Внешне бесполезная избыточность концентрации сперматозоидов в эякуляте имеет важное значение в механизме оплодотворения.

У человека во время овуляции освобождается яйцо, окруженное сплошным слоем фолликулярных клеток, спаянных между собой мукополисахаридной упаковкой. В таком усложненном наряде яйцо недоступно для проникновения сперматозоида: оно должно быть прежде освобождено от «лучистого венца». Задача рассеивания фолликулярных клеток, окружающих яйцо, непосильна единичному сперматозоиду. Для этого необходимо совместное действие большого количества спермиев. Из множества атакующих сперматозоидов лишь тот проникает в яйцо, навстречу которому яйцо селективно образует

ответный вырост цитоплазмы – воспринимающий бугорок. И хотя не исключена возможность внедрения в яйцо других сперматозоидов, выбор для воссоединения в единой зиготе уже сделан окончательно. Другие проникающие в клетку сперматозоиды разрушаются и реутилизируются в ее метаболизме, не принимая прямого участия в дальнейшем развитии.

После того как спермий вступит в контакт с яйцом, он прикрепляется к яйцевой оболочке, и начинается процесс его проникновения в ооплазму. Орудием для проникновения спермия через яйцевую оболочку служит акросома. Последняя испытывает характерные изменения, носящие название акросомной реакции (рис. 5.4). Акросомная реакция у млекопитающих характеризуется тем, что после встречи спермия с яйцом, плазматическая и наружная акросомные мембраны на вершине головки слипаются между собой во многих местах. В этих местах возникают небольшие отверстия, через которые в наружную среду выходят заключенные в акросоме ферменты – гиалу-

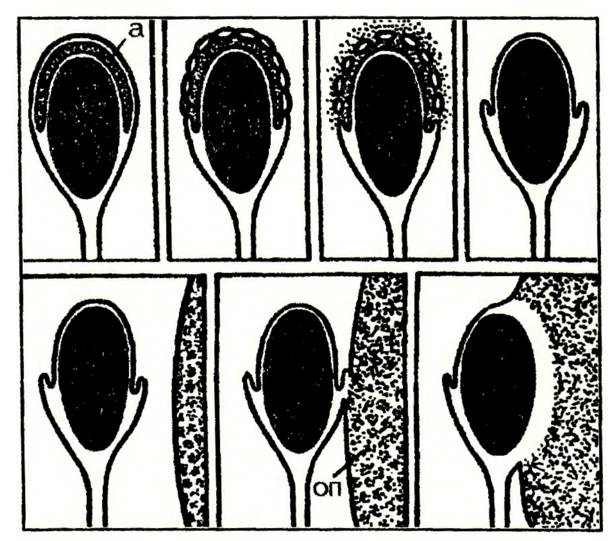


Рис 5.4. Акросомная реакция и первые стадии слияния спермия с яйцом млекопитающих:
а - акросома; оп - ооплазма: ядро черное (по C. R. Austin, 1972).

ронидаза, протеиназа и фермент, связывающий фолликулярные клетки яйценосного бугорка между собой. Прохождение спермия через лучистый венец (zona pellucida), по-видимому, осуществляется при участии литического фермента. Приблизившись к поверхности яйца, спермий сливается с его плазматической мембраной боковой поверхностью головки.

Спермии млекопитающих, только что попавшие в половые пути самки, еще не способны к осуществлению акросомной реакции, т.е. к соединению с яйцом. Чтобы приобрести эту способность, они должны испытать какие-то физиологические изменения, получившие название капацитации (англ. capacitation – приобретение способности). Для капацитации спермиев требуется определенное время воздействия на них жидкой среды женских половых путей, которое различно для разных видов (у крысы – 3 часа, у кролика – 5 часов, у человека – 7 часов).

В отличие от большинства животных, головка спермия у человека сохраняет в ооплазме первоначальную ориентацию, продвигается к месту встречи с женским ядром, не совершая поворота. Ядро спермия постепенно преобразуется в мужской пронуклеус. Его хроматин, изначально плотно упакованный, разрыхляется и рассеивается.

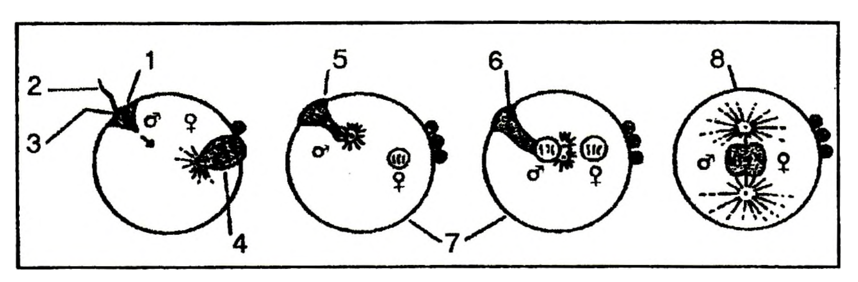


Рис. 5.5. Схема последовательных стадий соединения яйца и сперматозоида во время оплодотворения у человека:

1 - головка и средняя часть сперматозоида; 2 - хвост сперматозоида; 3 - воспринимающий бугорок; 4 - второе митотическое деление; 5 - путь проникновения; 6 - сближение ядер; 7 - образование полярных телец; 8 - слияние ядер (по К. Вилли, В. Детье, 1971).

У человека, как и у плацентарных, сперматозоиды проникают в незрелую яйцеклетку, находящуюся в периоде созревания. Спустя 10 часов после проникновения сперматозоида в ооцит выделяется первое редукционное тельце, а 24 часа спустя – второе (рис. 5.5).

В момент совершения оплодотворения яйцеклетка почти мгновенно проявляет кортикальную реакцию – образуется оболочка оплодотворения, предотвращающая проникновение других сперматозоидов. Одновременно остальные сперматозоиды, окружающие яйцеклетку, теряют направленную активность, хотя еще сохраняют свою подвижность. С этого момента в состоянии яйцеклетки наступают физические изменения, сопровождающиеся активацией ряда ее биологических свойств: возрастает проницаемость цитомембраны, теплопродукция, более чем в 70 раз усиливаются окислительно-восстановительные реакции, активизируется синтез белка, углеводный и липидный обмен.

Ритмы репродуктивной активности, сформировавшиеся под влиянием внешних факторов у животных, оказались включенными в репродуктивный процесс и у человека. Известно, что менструальные циклы сходны по продолжительности с лунными, хотя прямая связь между ними утрачена.

В настоящее время примерно 10% менструальных циклов у здоровых женщин протекают без выхода яйцеклетки, т.е. ановуляторно. Чередование овуляции и ановуляции связано, очевидно, с сезонными изменениями активности нейроэндокринной системы. Так, статистика родов в Западной Европе, США и Австралии показала, что в ряде регионов «кривая рождаемости» у человека имеет следующий характер: широкий пик в зимние месяцы, спад весной, небольшой подъем летом, значительное снижение осенью. Следовательно, как и у других видов млекопитающих, зачатие у человека чаще происходит в весенние и осенние месяцы.

Мощное вторжение в биологию человека социокультурных факторов привело к фактическому «отчуждению» полового акта от потребности деторождения, превратив его преимущественно в источник наслаждения. Это способствует десинхронизации овуляции и оплодотворения, перезреванию как женских, так и мужских гамет. Влияние этого фактора на репродуктивную функцию подтверждается большей частотой хромосомных аномалий у зародышей человека на ранних стадиях развития, а также широким спектром и высокой частотой «спонтанных» пороков развития у человека по сравнению с животными.

5.3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Раздельнополость – самый первый, самый облигатный и самый глобальный феномен сексуальности человека. Разделение человеческих особей на мужчин и женщин предполагает у каждого индивидуума полное соответствие анатомического строения половых органов, пропорций тела (рост, соотношение ширины плеч и таза, выраженность и распределение подкожного жирового слоя и т.д.), полового самосознания (т.е. ощущения себя представителем определенного пола), и, наконец, адекватную направленность полового влечения и наличие соответствующих стереотипов полового поведения.

Становление этой системы начинается с детерминации генетического пола, определяемого набором половых хромосом (рис. 5.6). Генетический пол в свою очередь обусловливает гонадный (или истинный) пол, идентифицируемый по основному показателю половой принадлежности – гистологическому строению половой железы. Истинным его называют потому, что он определяет гаметный пол, т.е. способность половой железы образовывать сперматозоиды или яйцеклетки. Гонады тем самым выявляют роль данного индивидуума в процессе воспроизведения. Наряду с этим, гонадный пол определяет также и гормональный пол, т.е. способность половой железы секретировать специфические половые гормоны (в эмбриональном периоде функционируют только семенники, в пубертатном же периоде начинается регулярное продуцирование специфических половых гормонов как в семенниках, так и в яичниках). В свою очередь, уровень и доминирующая направленность гормональных воздействий определяют морфологический (или соматический) пол (фенотип) субъекта, т.е. строение и развитие его внутренних и наружных половых органов, а также вторичных половых признаков. Следует помнить, что понятие «пол» слагается из многих взаимосвязанных биологических и социально-психологических компонентов.

Пол – совокупность признаков и свойств организма, обеспечивающих его участие в воспроизведении потомства и передаче наследственной информации за счет образования гамет.

Биологическая дифференцировка пола программируется генетическим набором половых хромосом, образующихся в зиготе при слиянии материнской и отцовской гамет (рис. 5.7).

Эмбриональная гонада бисексуальна. Закладка первичных гонад у зародыша человека происходит на 5-ой неделе внутриутробного развития. Генетический пол зародыша определяется половой хромосомой сперматозоида: если это Х-хромосома, то родится

девочка, если Y – мальчик. X-хромосома несет ген Tfm (ген тестикулярной феминизации), нормальный аллель которого детерминирует синтез в гонадах белкового рецептора для андрогена. Мутация гена Tfm у мужских организмов приводит к нарушению синтеза белков

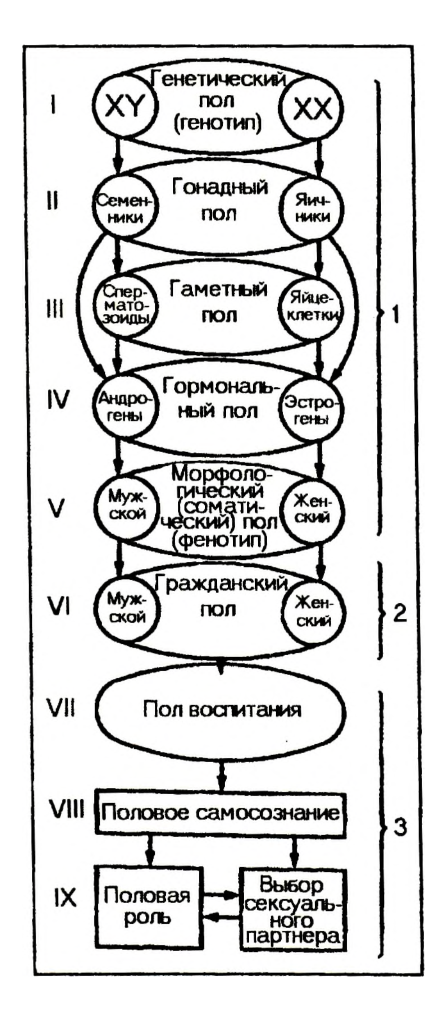


Рис. 5.6. Формирование пола у человека:
1 - физикальные детерминанты половой принадлежности; 2 - промежуточная детерминанта; 3 - социально психологические детерминанты (по Г. С. Васильчикову, 1990).

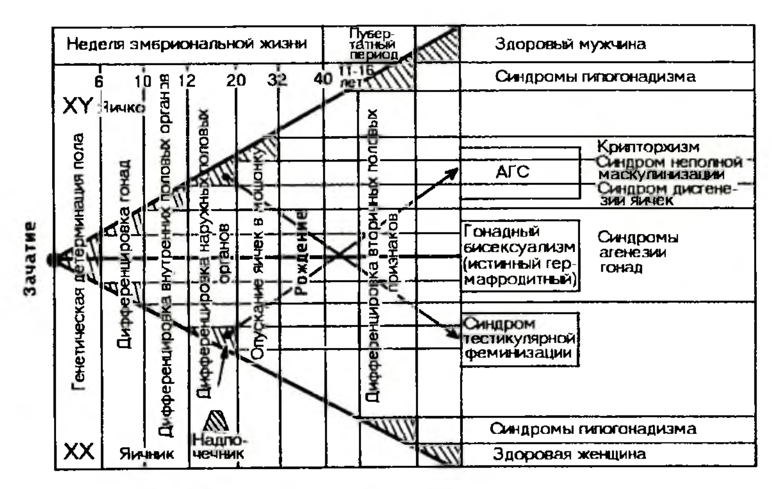


Рис. 5.7. Этапы дифференцировки пола человека (по И. В. Голубевой, 1990).

рецепторов к андрогенам. Формируется *синдром тестикулярной феминизации* или *синдром Морриса* (наличие женских вторичных половых признаков у мужских организмов). Y-хромосома несет ген, детерминирующий синтез белка-H-Y-антигена, который стимулирует дифференцировку клеток половых складок в семенные канальцы и интерстициальные клетки. В процессе дифференцировки при генотипе зиготы XTfm XTfm из cortex формируется яичник, а при генотипе X Tfm Y H-Y из medulla – семенник.

К 10-ой неделе пол эмбриона можно определить по двум критериям: набору половых хромосом и гистологической структуре половых желез. Пол зрелой гонады (гонадный пол) определяется по состоянию генеративных элементов: примордиальных фолликулов с ооцитами I в яичниках или семенных канальцев, содержащих сперматозоиды в яичках.

Гормональной функцией гонад является продуцирование половых гормонов их промежуточной тканью (тека - ткань яичников и клетки Лейдига яичек). Как в яичке, так и в яичнике образуются основные половые гормоны: тестостерон, эстрогены и прогестерон, но в разном соотношении: яичники образуют преимущественно эстрогены и при условии происшедшей овуляции – прогестерон; яички продуцируют в основном тестостерон. Особенности биосинтеза половых стероидов,

присущие яичникам или яичкам, формируют гормональный пол, т.е. относительное соотношение и абсолютные количества половых гормонов, характерные для определенного пола. Тестостерон, выделяемый в кровеносную систему зародыша, взаимодействует с рецептором андрогенов в клетках-мишенях потенциальной репродуктивной системы. Образующийся в результате комплекс рецептора с тестостероном переходит в клеточное ядро, где он активирует гены, влияющие на развитие тканей. Тестостерон стимулирует развитие только тех тканей, которые дают начало мужской репродуктивной системе. Поэтому из зародыша XY развивается плод мужского пола. Ткани потенциальной женской репродуктивной системы не активируются и не развиваются. У зародыша XX отсутствие тестостерона позволяет репродуктивной системе развиваться по женскому типу.

На 10-12-й неделе внутриутробной жизни формируются внутренние половые органы. До периода дифференцировки внутренних гениталий эмбрионы как женского, так и мужского генетического пола имеют остатки мочеточников предпочки, которые являются предшественниками половых органов обоих полов. Так называемые мюллеровы каналы являются предшественниками женских внутренних половых органов – маточных труб, матки, верхней части влагалища; вольфовы протоки (протоки первичной почки) трансформируются в придаток яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки.

После 12-й недели при определенном уровне андрогенов в организме эмбриона начинается маскулинизация наружных половых органов, которая завершается к 20-й неделе и заключается в атрофии влагалищного отростка, срастании мошоночного шва (образование мошонки), увеличении пещеристых тел полового члена и формировании кавернозной части мочеиспускательного канала.

В пубертатном периоде определенный уровень эстрогенов обеспечивает развитие женских половых признаков – женское строение тела, формирование молочных желез, малых половых губ, девственной плевы, увеличение матки и влагалища. Андрогены определяют мужской тип скелета, мускулатуру, хрящи гортани («адамова яблока»), мутацию голоса, увеличение мошонки и полового члена, развитие типа полового оволосения. Синхронизация овариального цикла (развитие фолликула, овуляция, формирование желтого тела) и гипоталамической гонадотропной регуляции также происходит в пубертатном периоде и завершается установлением присущего женскому организму циклического типа регуляции. У мужчин гонадотропная функция постоянна.

5.4. НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Гермафродитизм у человека возможен у особей обоих полов, поскольку гонады содержат генеративные элементы как женского, так и мужского пола. Могут быть раздельные или совместная гонады. Семенники, как правило, недоразвиты и не содержат способных к созреванию сперматозоидов. Яичник (или его часть) более развит. Фолликулы способны к созреванию и овуляции. Кариотип – чаще 46 XX, бывает – 46 XY.

Чаще встречается ложный гермафродитизм, включающий все формы патологии полового развития. Вторичные половые признаки могут формироваться или по женскому, или по мужскому пути. Следует помнить, что к гермафродитизму не относятся транссексуализм, фетишизм, трансвестизм и другие аномалии поведения человека.

Транссексуализм – явление, при котором у лиц с нормально сформированным полом (мужским, женским) из-за психологической доминанты не устраивает собственный пол и ставится вопрос об изменении его на противоположный. Транссексуализм встречается с частотой 1 : 37 000 до 1 : 100 000 населения. Средний возраст обращения к врачам составляет у мужчин 23-24 года, у женщин – 25 лет. Только ярко выраженный («ядерный») транссексуализм может послужить основанием для хиругичесуой смены пола.

Фетишизм – возведение в культ фетиша, символизирующего сексуального партнера. В качестве фетиша могут выступать предметы туалета, носовые платки, нижнее белье, одежда, обувь и др. Фетишизм встречается исключительно у мужчин.

Трансвестизм – случай, когда человек переодевается в одежду противоположного пола для получения удовлетворения.

При фетишизме и трансвестизме вопрос об изменении пола не ставится.

5.5. СОВРЕМЕННАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Основная задача современной репродуктивной стратегии состоит в том, чтобы устранить неблагоприятные факторы, препятствующие нормальному созреванию гамет, оплодотворению и раннему (доимплантационному) развитию. Как установлено, внутриутробная гибель у человека наиболее высока в первую неделю после зачатия; 16% гамет вообще не способны к оплодотворению, а 42% зародышей погибают в ближайшие дни после него. Это позволяет считать, что ранняя эмбриональная гибель в значительной степени связана с

изменениями, возникающими в яйцеклетке еще до ее выхода из фолликула, т.е. с проэмбриональными нарушениями онтогенеза.

Если говорить о репродуктивной стратегии, то следует сразу оговориться, что она не может быть единой во всех странах. Подавленная во время лактации гонадотропная активность гипофиза, сопровождающаяся так называемой лактационной аменореей, восстанавливается только спустя несколько месяцев. В то же время ее нормальный ритм совершенно необходим для образования способной к оплодотворению гаметы, овуляции и формирования желтого тела, обеспечивающего подготовку слизистой матки к имплантации эмбриона. Таким образом, речь идет о связи патологии гамет и раннего развития с гормональными нарушениями.

Современная репродуктивная стратегия должна включать такой обязательный элемент, как профилактика врожденной патологии. Он включает прежде всего пренатальную, т.е. дородовую диагностику наследственных (и ненаследственных) заболеваний плода на ранних стадиях его развития у беременных "групп риска".

В случае обнаружения у плода наследственного дефекта, беременность можно прервать и, таким образом, предотвратить рождение ребенка-инвалида. В настоящее время, благодаря успехам медицинской генетики и созданию высокочувствительных ультразвуковых аппаратов такая задача вполне разрешима.

Для преодоления бесплодия у человека разрабатываются новые перспективные методы, связанные с развитием "новой репродуктивной технологии": искусственного осеменения, оплодотворения яйцеклетки in vitro, пересадки эмбрионов в маточные трубы, донорства яйцеклеток и эмбрионов, "суррогатного материнства". Последние стадии овогенеза можно воспроизвести вне организма женщины, в искусственной питательной среде, что позволило осуществить зачатие в пробирке. После овуляции хирургическим путем яйцо извлекается из яичника и переносится в среду со сперматозоидами. Возникшие в результате оплодотворения зигота помещается в питательную среду и начинает дробиться на стадии 8-16 бластомеров. Зародыш переносится в матку женщины-рецепиента для донашивание плода и его рождения. Такой способ рождения ребенка в последнее время возрастет.

Рождение на свет Луизы Браун – первого ребенка, появившегося на свет в 1978 г. в результате искусственного оплодотворения, проведенного П. Стептой и Р. Эдвардсоном, породило надежду у бездетных пар, составляющих 10% всей мировой популя-ции. В случае риска возникновения наследственного заболевания возможно

осуществить оплодотворение in vitro, а также провести так называемую предимплантационную диагностику эмбриона и исследовать его цитогенетическим или молекулярно-биохимическими методами. Последующая пересадка в матку только неповрежденных эмбрионов гарантирует развитие здорового потомства. Методы "новой репродуктивной технологии" позволяют также "заменять" дефектные гаметы на здоровые, взятые у донора. Актуальность этих работ велика.

Следует особенно подчеркнуть необходимость решения проблемы женского труда. Настало время пересмотреть сложившиеся в нашей стране представления о "равноправии труда" женщины и мужчины. Необходимы смещение приоритетов в сторону материнства и разработке мер по предупреждению воздействия на будущую мать вредных профессиональных и экологических факторов. Целесообразно в связи с этим выделить специальную проблему – гигиену зачатия, которая должна стать частью направления по созданию научно обоснованных рекомендаций по планированию семьи в современных экологических условиях. Таким образом, забота о будущем ребенке должна начинаться задолго до его появления на свет и даже до наступления беременности.

5.6. БИОЭТИКА. ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА

Этические и юридические аспекты вмешательства человека в свое воспроизводство рассматривает специальная наука "биоэтика".

Биоэтика – наука, которая изучает этические проблемы, возникающие в результате прогресса медицины и биологии. Биоэтика изучает моральные, юридические и социальные проблемы, рождающиеся по мере развития медицины и биологии. Содержанием биоэтики является изучение этических проблем, являющихся следствием медико-биологических исследований и их применения в искусственном оплодотворении, трансплантологии, генной инженерии и т.д. Конечная цель биоэтики – защита человека и общества от возможных негативных воздействий медицины и биологии на жизнь и здоровье человека и человечества в целом. Инструментом такой защиты являются этические правила – законы или иные правовые документы.

Еще в клятве Гиппократа врач обязуется "не вредить больному". Поэтому биоэтика связана с деонтологией – учением об этических нормах взаимоотношений врача с пациентом и обществом, и медицинской этикой. Европейский Комитет Экспертов по биоэтике

еще в 1987 г. принял ряд рекомендаций по искусственному воспроизводству потомства у человека. По мнению Комитета необходимо правовое запрещение торговли гаметами, эмбрионами, коммерциализации суррогатного материнства. Матерью следует считать женщину, родившую ребенка. В принципе запрещается искусственное оплодотворение яйцеклеток для научных целей. Запрещается выращивание эмбрионов in vitro для научных целей старше 14 дней.

Требуют юридической регламентации и все аспекты по проведению операций при транссексуализме. Острые биоэтические проблемы встали в последнее время в связи с реальной возможностью клонирования человека.

Таким образом, современная репродуктивная стратегия человека базируется не только на новых достижениях биологии и медицины. Она должна строиться с учетом всех норм биоэтики и юридического законодательства.

ГЛАВА VI. ГЕНЕТИКА КАК НАУКА. ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

6.1. ГЕНЕТИКА, ЕЕ ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ

Генетика – наука о законах наследственности и изменчивости организмов и методах управления ими. Термин «генетика» ввел английский ученый В. Бэтсон в 1906 г. (греч. geneticos – относящийся к рождению).

Наследственность – неотъемлемое свойство организмов передавать при размножении свои признаки и особенности развития в ряду последующих поколений. Благодаря этому свойству некоторые виды остались неизменными на протяжении сотен миллионов лет (опоссум, латимерия, гаттерия). Материальной основой наследственности являются яйцеклетка и сперматозоид при половом и отдельные соматические клетки при бесполом размножении.

При изучении наследственности как одного из свойств живого следует различать и понятие *«наследование»*, которое *отражает закономерности процесса передачи наследственных свойств организма от одного клеточного или организменного поколения к другому при размножении.* При половом размножении наследова-

ние осуществляется через половые клетки, а при бесполом – посредством деления соматической клетки. Анализ закономерностей наследования является важнейшим методом познания сущности законов наследственности.

Клетки не содержат готовых зародышей признаков взрослых особей. Они несут в себе только задатки, возможности развития признаков и свойств, называемые генами. *Ген* – участок геномной нуклеиновой кислоты, единица наследственности, определяющая отдельный элементарный признак, касается ли последний структуры белковой молекулы или элементарной реакции организма. Совокупность всех генов организма называют *генотипом*. *Гаплотип* – совокупность всех генов клетки при гаплоидном наборе хромосом. *Геном* – совокупность всех генов гаплоидного набора хромосом организма. *Генофонд* – вся генетическая информация популяции, т.е. полный набор генов, сложившийся в процессе ее эволюции. Совокупность же наблюдаемых свойств организма называют *фенотипом*, а вариант одного признака – *фен*. Следует помнить, что термины «генотип» и «фенотип» чаще употребляются в более узком смысле, относя их только к тем признакам и определяющим их генам, которые в данном конкретном случае интересуют исследователя (пример: кареглазость и голубоглазость у человека).

Изменчивость – фундаментальное свойство живых организмов, выражающееся в способности изменяться и проявляющееся в разнообразии признаков. Изменчивость является отражением нестабильного сохранения наследственных свойств организма. Она заключается в изменении генов и их комбинировании, а также в изменении их проявления в процессе индивидуального развития организмов. Таким образом, наследственность и изменчивость – два фундаментальных свойства живого, диалектическое единство которых обеспечивает эволюцию организмов на Земле.

Генетика изучает наследственность и наследственную изменчивость в четырех аспектах:

во-первых, изучает проблему хранения генетической информации, выясняет в каких материальных структурах клетки заключена генетическая информация и каким образом она в них закодирована;

во-вторых, выясняет проблему передачи генетической информации и изучает механизмы и закономерности передачи генетической информации от клетки к клетке и от поколения к поколению;

в-третьих, анализирует проблему реализации генетической информации; изучается, как генетическая информация воплощается в конкретных признаках развивающегося организма, взаимодействуя

при этом с влиянием факторов окружающей среды;

в-четвертых, рассматривает проблему изменения генетической информации; выясняются типы и причины изменений, которым подвергается генетическая информация и механизмы их возникновения.

История развития генетики отсчитывается с 1900 г. – года переоткрытия законов Менделя Г. Де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком. *Первый этап* развития новой науки охватывает период с 1900 по 1912 гг. Это период триумфального признания законов Г. Менделя. *Второй этап* приходится на 1912-1925 гг., который характеризовался созданием хромосомной теории в работах Т. Моргана и его школы. *Третий этап* истории генетики приходится на 1925-1940 гг. Он связан с открытием искусственного мутагенеза и изучением генетических процессов эволюции. Для *четвертого периода* развития генетики (1940-1953 гг.) характерно развитие работ по генному контролю физиологических и биохимических признаков. *Пятый этап* развития генетики (с 1953 г. по настоящее время) связан с развитием исследований на молекулярно-генетическом уровне, раскрывающих строение гена, механизмов его регуляции и экспрессии. В начале 21 века полностью прочитан геном человека, разработаны методы генетической диагностики заболеваний человека и их генной терапии.

Вклад белорусских ученых в развитие генетики связан с разработкой роли наследственных факторов в тератологии, изучении хромосомных болезней человека. Центром изучения генетики человека стал г. Минск. В 1960 г. в г. Минске по инициативе профессора Ю.В. Гулькевича было начато изучение наследственной тератологии, была открыта специальная лаборатория, где изучались уродства. В 1969 г. открыт первый медико-генетический кабинет. С 1972 г. работает прозектура по наследственной патологии. Крупнейшими специалистами в Республике по хромосомным аутосомным заболеваниям стали Г.И. Лазюк, И.В. Лурье, В.П. Кулаженко, М.К. Недзьведь. В 1977 г. в г. Могилеве был открыт единственный в СССР центр по диагностике наследственных заболеваний обмена веществ, который в 1981 г. был переведен в г. Минск и преобразован в филиал института медицинской генетики, а с 1985 г. – в институт медицинской генетики Минздрава Республики Беларусь. С 2004 г. цитогенетические лаборатории института медицинской генетики вошли в состав Республиканского научно-практического центра "Мать и дитя". Кроме того, при Национальной Академии наук РБ работает институт генетики, в котором изучаются и разрабатываются вопросы прикладной генетики для сельского хозяйства. Весомый вклад в развитие этого направления внесли Н.В. Турбин, П.Ф. Рокицкий, Р.И. Гонча-

рова, Т.Д. Кужир и другие ученые.

6.2. ГЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Молекулярные основы наследственности изучает специальный раздел генетики, получивший название «молекулярная генетика», который сформировался в 40-50-х годах XX века в результате использования идей и методов физики и химии для решения генетических проблем. Именно исходя из данных молекулярной генетики стало возможным говорить об уровнях организации наследственного материала у прокариот и эукариот – генном, хромосомном и геномном и показать их единство.

Генный уровень организации наследственного материала связан прежде всего с успехами хромосомной теории наследственности. Уже к концу первой четверти XX века под абстрактным понятием «ген», введенном в генетику В. Иогансеном в 1909 г., понималась материальная частица наследственности, лежащая в хромосоме, способная к саморепродукции и являющаяся минимальной единицей рекомбинации, мутации и генетической функции.

Еще Г. Мендель предложил обозначать наследственные задатки (гены) буквами латинского алфавита. Гены, от которых зависит развитие альтернативных признаков, принято называть аллеломорфными (греч. «allelon» – друг с другом, «morpha» – форма) или аллельными. Аллельные гены расположены в гомологичных локусах гомологичных хромосом; каждый ген может иметь два состояния – доминантное и рецессивное. *Явление преобладания у потомка первого поколения признака одного из родителей Г. Мендель назвал доминированием (лат. dominans – преобладать). Признак, подавляющийся у гибрида, получил название рецессивного (лат. recessus – отступление).* Доминантный ген принято обозначать большой буквой латинского алфавита (А), а рецессивный – малой (а). Организмы, имеющие одинаковые аллели одного гена, например, оба доминантных (АА) или оба рецессивных (аа), называются гомозиготными или гомозиготами. Организмы, имеющие разные аллели одного гена – одну доминантную, другую рецессивную (Аа) – называют гетерозиготными или гетерозиготами (рис. 6.1). Если организм имеет только один аллель гена (X^h), то тогда говорят, что такой организм гемизиготен.

В связи с успехами молекулярной генетики в последние два десятилетия старые представления о гене подверглись существенному пересмотру. Согласно современным уточненным представлениям

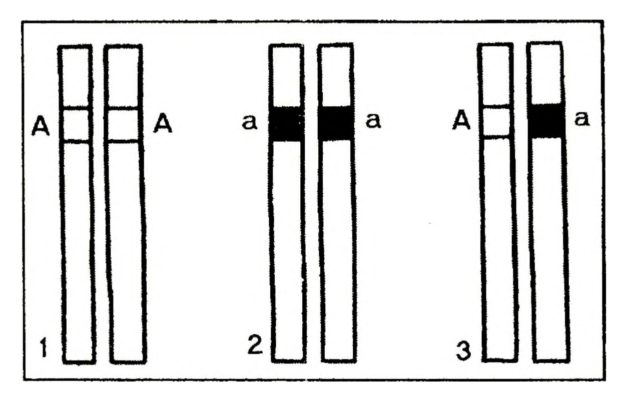


Рис. 6.1. Схема расположения аллельных генов в гомологичных хромосомах: 1 - гомозигота доминантная; 2 - гомозигота рецессивная; 3 - гетерозигота (ориг.).

ген – участок молекулы геномной нуклеиновой кислоты, характеризуемый специфической для него последовательностью нуклеотидов, представляющий единицу функции, отличную от функции других генов. Оказалось, что ген дискретен. Наиболее четко дискретность гена была изучена американским генетиком С. Бензером на примере исследования тонкой структуры генов фага Т4 кишечной палочки. Им было показано, что ген может быть разделен кроссинговером на множество частей. Дискретная организация генов была установлена и у эукариот. Минимальной единицей мутации является мутон, а рекомбинации – рекон, минимальный размер которых равен одной паре нуклеотидов.

В связи с выяснением сложной структуры гена было дифференцировано и понятие аллелизма. Различают два вида аллелей: гомо- и гетероаллели. Гомоаллели (изоаллели) – это аллели, различие между которыми касаются только одного сайта (англ. site – местоположение) – отрезка гена, который изменен произошедшей мутацией. Гетероаллели – это аллели, у которых различия касаются разных сайтов.

Вплоть до конца 70-х годов XX века полагали, что гены существуют в виде целого отрезка ДНК. Однако в 1977 г. было показано, что у аденовируса некоторые гены существуют не в виде целого отрезка ДНК, а в виде фрагментов, несущих информацию (экзоны) и не несущих таковую (интроны). Интроны удаляются во время экспрессии (проявление действия генов) и процессинга – удаление "лишних" участков с помощью специфических ферментов ревертаз. Оставшиеся экзоны сшиваются конец с концом лигазами

во время сплайсинга. Это явление, казавшееся курьезом, вскоре оказалось широко распространенной особенностью генома эукариот, в частности, птиц и млекопитающих. Например, ген цепи β-глобулина человека включает в себя три экзона и два интрона; ген постоянного участка тяжелой цепи иммуноглобулина мыши содержит 4 экзона и 4 интрона. Поэтому говорят о «мозаичном» строении генов эукариот. Последовательность нуклеотидов, составляющая мозаичный ген, вначале переписывается в молекулу про-иРНК, которая является своего рода предшественником иРНК. Затем про- иРНК подвергается поэтапному процессингу и сплайсингу и только после этого получается иРНК, готовая для последующей транскрипции. Объяснение факта существования интронов пока не найдено. Допускается, что в момент образования иРНК из про-иРНК может иметь место различное сцепление экзонов друг с другом, что приводит к синтезу различных белков. Интроны служат материалом для образования новых генов в процессе эволюции. Показано, что мутации затрагивающие концы интронов могут нарушать процесс сплайсинга, останавливать синтез белка и изменять его структуру.

Термин «ген» сразу, как только был предложен, использовался для обозначения наследственных задатков, определяющих развитие тех или иных внешних фенотипических признаков. В 1944 году Дж. Бидл и Э. Татум выдвинули для прокариот гипотезу: «один ген – один фермент». Сегодня, несколько изменив первоначальную формулировку, можно сказать: один ген – один белок или один ген – один полипептид. Хотя эта концепция сохраняет свое значение и по сей день, она уже недостаточно современна, т.к. известно, что существуют белки, которые кодируются генами, распределенными вдоль всего генома. Молекула ДНК выполняет различные функции. В ней имеются не только нуклеотидные последовательности, несущие генетическую информацию, но и такие, которые контролируют проявление (экспрессию) генов и их репликацию.

6.3. ЭКСПРЕССИЯ И РЕПРЕССИЯ ГЕНОВ

Генетические механизмы экспрессии генов были изучены у микроорганизмов французскими генетиками Ф. Жакобом и Ж. Моно в 1961 году. Главное положение их учения состоит в том, что в ДНК имеются два типа генов: структурные гены, последовательности нуклеотидов которых кодируют структуру синтезируемых клеткой макромолекул (полипептидов, белков); и регуляторные или акцепторные гены, последовательности нуклеотидов которых не имеют кодирую-

щей функции, но с помощью присоединения к ним разных белковых факторов управляют работой структурных генов. В дальнейшем были обнаружены еще два класса генов – модификаторы и синтеза РНК. Гены-модификаторы ускоряют или замедляют скорость биохимических реакций, а гены синтеза РНК определяют образование тРНК и рРНК.

Один или несколько структурных генов, расположенных в бактериальной хромосоме рядом с группой регуляторных генов, представляют единицу генетической регуляции – оперон. Принципы работы оперона прокариот были изучены на примере работы оперона кишечной палочки, ответственного за усвоение лактозы. Оперон начинается с акцепторного участка, к которому присоединяется особый белок-активатор (Сар-белок, активизирующий катаболические гены). Без этого белка, фермент РНК-полимераза не может связаться с опероном и начать транскрипцию. Сар-белок предварительно активизируется сам присутствующим в клетке циклическим аденозинмонофосфатом (ц-АМФ). Вслед за этим участком расположен промотор (рис. 6.2). Это последовательность нуклеотидных пар, опознаваемая РНК-полимеразой, которая прикрепляется к промотору и затем продвигается вдоль оперона, транскрибируя его. За промотором находится оператор, состоящий из 21 пары нуклеотидов, который играет важную роль в регуляции работы оперона, так как с ним может связываться особый тормозящий транскрипцию белковый фактор – регуляторный белок. Заканчивается лактозный оперон терминатором – небольшим участком ДНК, служащим стоп-сигналом, прекращающим продвижение РНК-полимеразы и транскрипцию оперона.

Основная регуляция работы структурных генов lac-оперона осуществляется регуляторным белком, который кодируется геном-регулятором (рис. 6.3). Этот белок синтезируется непрерывно, но в очень небольшом количестве в клетке. Одновременно в цитоплазме присутствует не более 10 его молекул. Регуляторный белок обладает сродством с опероном, и если в питательной среде нет лактозы, то прикрепляется к оператору и препятствует продвижению РНК-полимеразы от промотора к структурным генам, которые оказываются негативно репрессированными. Синтез кодируемых ферментов не идет. При поступлении в питательную среду лактозы регуляторный белок связывается с лактозой раньше, чем его молекулы достигнут оператора и сильно изменяет свою структуру, вследствие чего теряет способность присоединяться к оператору. Лактоза выполняет роль эффектора – низкомолекулярного вещества, изменяющего свойства

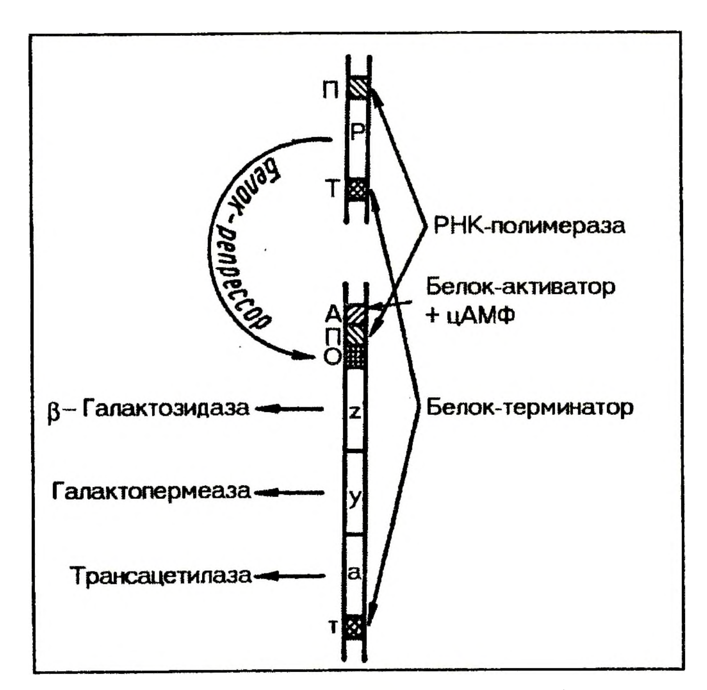


Рис. 6.2. Строение лактозного оперона кишечной палочки:
П - промотор; Р - ген-регулятор; А - участок прикрепления белка-активатора; О - оператор; Т - терминатор; z, у, а - структурные гены (по С.М. Гершензону, 1979).

белка при соединении с ним. Измененный регуляторный белок перестает связываться с оператором, РНК-полимераза свободно продвигается по оперону, транскрибирует структурные гены, и в клетке начинается синтез всех трех ферментов, необходимых для усвоения лактозы, т.е. происходит индукция. Таким образом, регуляция работы структурных генов лактозного оперона осуществляется прикреплением к оператору белка, запрещающего их транскрипцию. Индукция вызывается тем, что регуляторный белок не прикрепляется к оператору. Такой тип регуляции называется негативной индукцией синтеза белка.

Кроме негативной известна и позитивная генетическая регуляция синтеза белка. Белковый продукт гена-регулятора не запрещает транскрипцию оперона, а, наоборот, активирует ее. Позитивная индукция наблюдается в катаболическом опероне кишечной палочки, кодирующем ферменты для усвоения сахара арабинозы. Лежащий вне арабинозного оперона ген-регулятор вырабатывает регуляторный

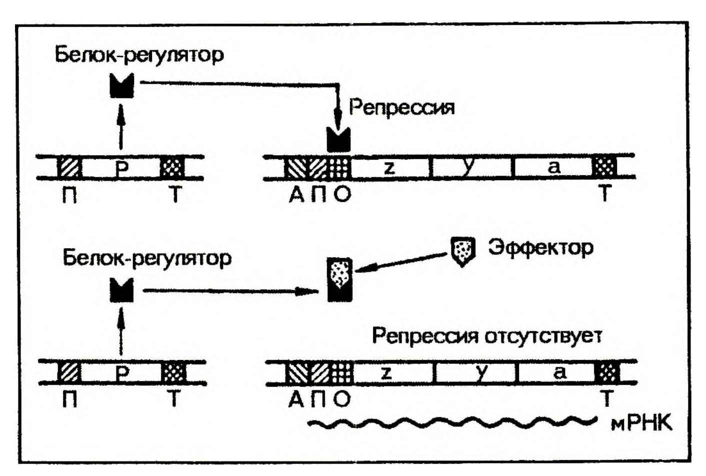


Рис. 6.3. Негативная репрессия (верхняя схема) и индукция (нижняя схема) лактозного оперона кишечной палочки (по С.М. Гершензону, 1979).

белок, который связывается с опероном и способствует транскрипции. При позитивной репрессии регуляторный белок, кодируемый геном-регулятором и активизирующий работу оперона, частично или полностью инактивируется эффектором. Эффектором служит арабиноза.

Схема регуляции транскрипции у эукариот была разработана в 1972 г. Г.П. Георгиевым. Принцип регуляции работы одинаков с прокариотами, но механизмы более сложны. Оперон эукариот называется *транскриптоном* и состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон. Неинформативная часть состоит из акцепторного участка, промотора и генов операторов. Информативная часть состоит из структурных генов, разделенных спейсорами (участки ДНК не содержащие информации). Заканчивается транскриптон терминатором. Сами структурные гены эукариот имеют экзон-интронное строение. Поэтому после образования про-иРНК со структурных генов, сначала рестриктазами вырезаются спейсоры и далее интроны. Включение и выключение транскриптона происходит также как и оперона прокариот.

Регуляция активности генов у эукариот изучена менее полно, чем у прокариот. Это обусловлено дифференциацией клеток, наличием у них ядра, сложно устроенных хромосом. Допускается, что в основе регуляции действия генов у эукариот лежат механизмы, в принципе, сходные с таковыми у прокариот, однако есть и существенные отличия.

Во-первых, почти всегда оперон эукариот содержит только один структурный ген, в то время как у прокариот в большинстве оперонов их бывает несколько, иногда более десятка.

Во-вторых, у эукариот структурные гены, ответственные за разные звенья той или иной цепи биохимических реакций, как правило, разбросаны по геному, а не сосредоточены в одном опероне, как это часто имеет место у прокариот.

В-третьих, у эукариот существует одновременное групповое подавление активности генов во всем ядре, в целой хромосоме, или в большом ее участке. Такая групповая репрессия генов осуществляется в значительной мере белками-гистонами, входящими в состав эукариотических хромосом. Пример групповой репрессии активности генов – это полное прекращение транскрипции всех генов при сперматогенезе.

В-четвертых, у эукариот в экспрессии гена важная роль принадлежит стероидным гормонам. В клетках-мишенях имеются специальные белки-рецепторы, синтез которых контролируется геном тестикулярной феминизации Х-хромосомы. Соединяясь с гормоном они образуют комплекс, который обеспечивает активацию определенного гена.

В-пятых, у эукариот наблюдается изменение экспрессии генов в онтогенезе.

Примером сложной экспрессии генов в онтогенезе может служить генный контроль синтеза гемоглобинов у человека. Известно, что молекула гемоглобина состоит из четырех полипептидных цепей: двух идентичных α-цепей и двух идентичных β-цепей. Гемоглобин нормального взрослого человека ($Нв^{A}$) отличается от гемоглобина эмбриона человека (эмбриональный гемоглобин $Нв^{F}$). Различия между ними касаются β-цепи. В гемоглобине плода она заменена на другую полипептидную γ-цепь. Наконец, в крови взрослых людей в небольшом количестве встречается $Нв^{A2}$, в котором β-цепь заменена на σ-цепь. Все три типа нормальных гемоглобинов человека ($Нв^{A}$, $Нв^{A2}$, $Нв^{F}$) контролируются отдельными локусами. Локус α^{A} определяет формирование α-цепей. Он эффективен в течение всей жизни, обеспечивая наличие α-цепей во всех указанных гемоглобинах. Локус β^{A} контролирует формирование полипептидных цепей в $Нв^{A}$. Действие этого локуса проявляется только после рождения плода. Локус γ^{F} определяет синтез γ-цепей $Нв^{F}$. Этот локус эффективен в течение внутриутробной жизни. Локус σ^{A2} контролирует формирование σ-цепей в гемоглобине $Нв^{A}$. Он действует в течение всей жизни, после рождения.

Каждый из разобранных генов гемоглобина – α^{A}, β^{A}, σ^{A2}, γ^{F} – мо-

Таблица 6.2. **Характеристика гемоглобинов человека**

Вид Нв	Полипептидные цепи	Генные локусы
НвА	2α, 2β	α^A, β^A
$НвA_2$	2α, 2σ	α^A, σ^{A2}
НвF	2α, 2γ	α^A, γ^F

жет быть назван структурным геном, ибо исходно они определяют последовательность аминокислот, т.е. первичную структуру полипептидной цепи.

Благодаря сложным взаимодействиям генов α^A, β^A, σ^{A2} и γ^F возникают разные типы гемоглобинов (табл. 6.2). Действие структурных генов гемоглобинов находится под влиянием дополнительных генов-регуляторов. Действие гена-регулятора следует из факта замены гемоглобина $Нв^F$ плода на $Нв^A$ взрослого человека. Здесь действует особый ген – «переключатель», который обусловливает приостановку действия гена γ^F и включение в работу гена β^A. В результате гемоглобин плода после окончания эмбрионального периода перестраивается в гемоглобин взрослой особи. Все это указывает, что к концу эмбрионального периода происходит репрессия гена γ^F и одновременно происходит включение, возможно, через действие общего гена-оператора, генов β^A или σ^{A2}.

6.4. РЕПАРАЦИЯ ДНК

Под действием различных агентов при нормальном биосинтезе ДНК в клетке могут возникать повреждения в самой ДНК. Многие из них исправляются с помощью особых репарирующих ферментов. *Репарация (лат. reparatio – восстановление) – свойственный клеткам всех организмов процесс восстановления природной структуры ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК в клетке, а также физическими или химическими агентами.* Механизм репарации основан на том, что каждая молекула ДНК содержит два полных набора генетической информации, записанной в комплементарных друг другу полинуклеотидных нитях. Это обеспечивает сохранение неискаженной информации в одной нити, даже если другая повреждена, и дает возможность по неповрежденной нити исправить дефект.

Первоначально способность к репарации была обнаружена у бактерий, подвергшихся воздействию ультрафиолетовых лучей. В результате облучения целостность молекул ДНК нарушается, в ней возникают димеры – сцепленные между собой пиримидиновые ос-

нования. Это могут быть соединения тимина, тимина с цитозином, цитозина с цитозином и др. Однако облученные клетки на свету выживают лучше, чем в темноте. Было показано, что в облученных клетках на свету происходит световая репарация (фотореактивация). Она осуществляется специальным ферментом, активирующимся квантами видимого света. Фермент соединяется с поврежденной ДНК, разъединяет возникшие в димерах связи и восстанавливает целостность нити ДНК (рис. 6.4.а).

Позднее у клеток было обнаружено свойство ликвидировать повреждения в ДНК без участия видимого света (эксцизионная или темновая репарация). При эксцизионной репарации устраняются повреждения, появившиеся под влиянием ионизирующей радиации, химических веществ и других факторов. Она протекает в несколько этапов при участии разных ферментов. Первый фермент (эндонуклеаза), опознав повреждение, подрезает вблизи него нить ДНК. Другой фермент (эндонуклеаза или экзонуклеаза), делает в этой нити второй надрез, иссекая поврежденный участок. Третий фермент (экзонуклеаза), значительно расширяет образовавшуюся брешь, отсекая десятки или сотни нуклеотидов. Четвертый фермент, ДНК-полимераза, застраивает брешь в соответствии с порядком нуклеотидов во второй (неповрежденной) нити ДНК. Пятый фермент (лигаза), сшивает нуклеотиды (рис. 6.4.б).

Пострепликативная репарация осуществляется путем рекомбинации (обмена фрагментами) между двумя вновь образованными двойными спиралями ДНК (рис. 6.4.в). Примером такой репарации может служить восстановление нормальной структуры ДНК при возникновении тиминовых димеров (Т-Т), когда они не устраняются самопроизвольно под действием видимого света.

Если в клетке, несмотря на осуществляемую репарацию, количество повреждений структуры ДНК остается высоким, в ней блокируются процессы репликации ДНК. Клетка перестает делиться, благодаря чему не передает возникшие изменения потомству.

Совместные действия ферментов репликации и ферментов репарации обеспечивает достаточно низкую частоту ошибок в молекуле ДНК.

6.5. ПОЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ ГЕНА

Вышеизложенные данные позволили сформулировать современную теорию гена:

1. Признаки и свойства организма определяются генами.
2. Ген (цистрон) – часть молекулы геномной нуклеиновой кисло-

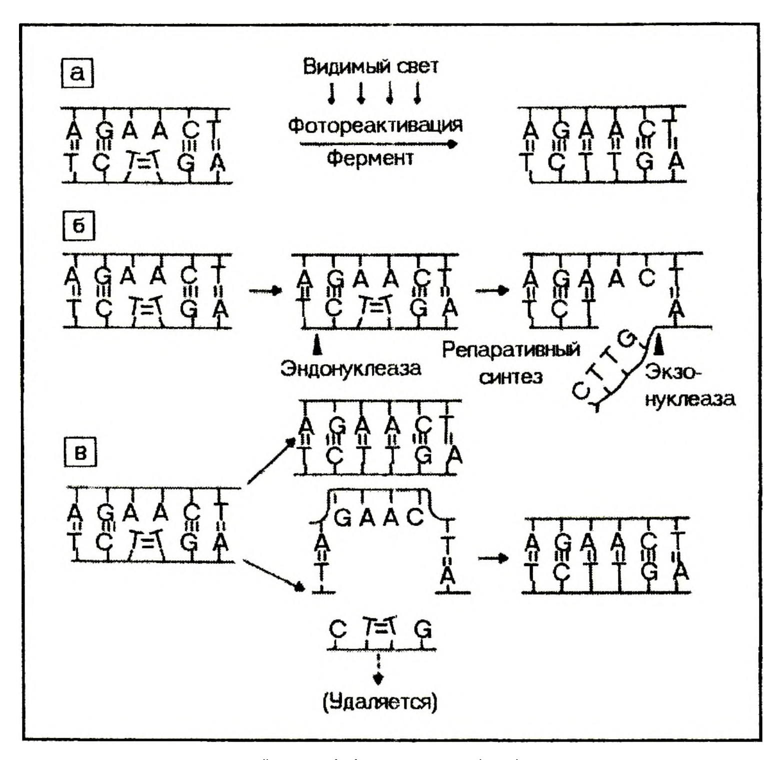


Рис. 6.4. Репарация ДНК:
а - фотореактивация; б - эксцизионная (темновая) репарация; в - пострепликативная (рекомбинативная) репарация (по Ф. Фогель, А. Мотульски, 1989).

ты, число нуклеотидов в гене неодинаково.

3. Внутри гена может происходить рекомбинация и мутация.

4. Существуют структурные и функциональные гены.

5. Структурные гены контролируют синтез макромолекул (полипептидов, тРНК, рРНК и белков).

6. Функциональные гены контролируют деятельность структурных генов.

7. Расположение триплетов в структурных генах колинеарно (соответствует) последовательности аминокислот в полипептиде.

8. Молекула ДНК, входящая в состав гена, способна к репарации.

9. Генотип, будучи дискретным, функционирует как единое целое.

6.6. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Одним из разделов молекулярной генетики и молекулярной биологии, который приблизился к рубежу практических приложений, является генная инженерия. *Генная инженерия – сумма методов, позволяющая переносить гены из одного организма в другой, или это технология направленного конструирования новых биологических объектов.* К генной инженерии принято относить следующие операции: синтез генов вне организма; выделение из клеток отдельных генов или генетических структур (фрагментов хромосом, целых хромосом, ядер); направленную перестройку выделенных структур; копирование и размножение выделенных генов или синтезированных генов или генетических структур; перенос и включение таких генов или генетических структур в подлежащий изменению геном; экспериментальное соединение генов в одной клетке.

Для того, чтобы придать организму новое наследственное свойство, необходимо ввести в него соответствующий ген (группу генов) и добиться его функционирования в соответствующих клетках, его подключения к их регуляторной системе. Решение такой задачи средствами генетической инженерии подразделяется на три этапа: 1) получение генетического материала (генов); 2) введение генетического материала в изменяемый организм; 3) включение внесенных генов в генетический аппарат клетки, закрепление их в ней. Рассмотрим эти этапы в отдельности.

Получение генетического материала. Генетический материал может быть получен путем его выделения из генома клеток, используемых в качестве доноров, или же путем синтеза. Синтез соответствующих образцов ДНК может быть осуществлен химическим путем или с помощью матричной РНК и специального фермента, называемого обратной транскриптазой, или ревертазой. У бактерий генетическая информация заключена не только в кольцевой молекуле ДНК, образующей бактериальную хромосому, но и в небольших кольцевых молекулах ДНК, содержащих всего несколько генов. Их называют *плазмидами*. Плазмидная ДНК сыграла одну из ключевых ролей в становлении и развитии генной инженерии. Нужный ген «в чистом виде» получают несколькими способами. Чаще всего его выделяют прямо из ДНК с помощью особых ферментов – рестриктаз, обратных транскриптаз, ревертаз, ДНК-зондов и лигаз. Рестриктазы представляют собой своеобразные молекулярные «ножницы», а лигазы, напротив, способны соединять в единое целое разрезанные фрагменты молекулы ДНК. С помощью этих ферментов можно удлинять концы фрагментов ДНК, удалять отдельные куски ДНК, разрезать ее точ-

но в том месте, где мы хотим. Обратную транскриптазу называют также РНК-зависимой ДНК-полимерозой, а термин ревертаза (от слова "реверс" – обратной ход) предложил биохимик В.А. Энгельгардт. С помощью ДНК-зондов исследователи отыскивают нужный ген среди множества других.

Введение (перенос) генетического материала. Для этой цели могут быть использованы явления трансформации, трансдукции, конъюгации и гибридизации соматических клеток.

В генетическом отношении *трансформация (лат. transformatio – преобразование) – изменение наследственных свойств клетки в результате проникновения в нее чужеродной ДНК; один из способов обмена генетическим материалом у прокариот.* Впервые обнаружена в 1928 г. Ф. Гриффитом у пневмококков. При трансформации, гомологичные участки эндогенной ДНК, включающиеся в геном реципиента, передаются всем потомкам трансформированной клетки (рис. 6.5).

Трансдукция (лат. transductio – перемещение) – способ передачи генетического материала от одной бактерии (донора) другой (реципиенту) с помощью умеренных бактериофагов. Открыта в 1952 г. Дж. Ледербергом и Н. Циндером при анализе причин изменения наследственных признаков у некоторых бактерий (сальмонелл, шигелл, бацил и др.). При индукции профага происходит включение в зрелую фаговую частицу фрагмента бактериальной хромосомы. Фаг, несущий генетический материал бактерии называют трансдуцирующим. При заражении трансдуцирующим фагом чувствительной бактерии фрагмент хромосомы донора переносится в клетку реципиента. Это естественный и распространенный среди микроорганизмов процесс получения генетических рекомбинаций. Явление трансдукции широко используется в генетической инженерии микробов, для которых такой способ переноса генов выработан самой природой (рис. 6.6).

Конъюгация – процесс передачи генетической информации у бактерий при их контакте. При этом передача осуществляется лишь односторонняя от донора ("мужской" клетки) к реципиенту ("женской" клетке). Процесс конъюгации определяют особые плазмиды – факторы фертильности. Содержащая плазмиду клетка приобретает свойства донора, а лишенная ее – свойства реципиента. Величина переносимого фрагмента определяется временем контакта клеток. Клетка, передавшая фрагмент своей хромосомы, сохраняется без изменений, так как за счет редупликации ее ДНК восстанавливается.

Большой интерес представляют опыты по перенесению чужерод-

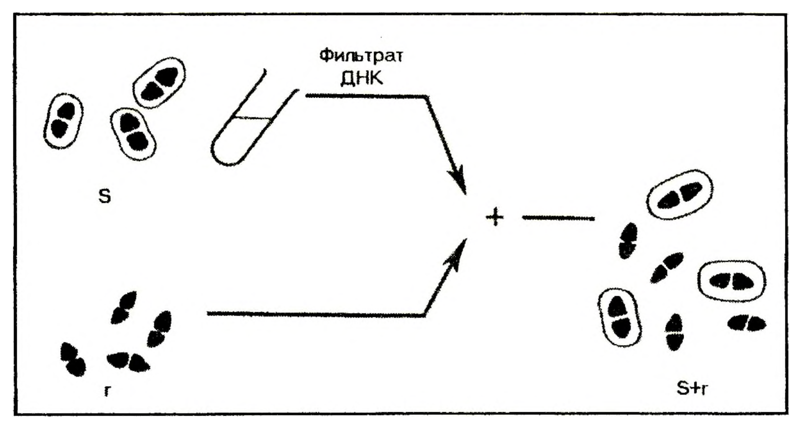


Рис. 6.5. Трансформация бактерий штамма r в штамм S под влиянием (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

ного генетического материала посредством гибридизации соматических клеток. Клетки растений, выращиваемые во взвешенном состоянии в жидкой среде, освобождаются от своих оболочек под воздействием определенных энзимов, в результате получаются индивидуальные протопласты с диплоидным набором хромосом в ядре. Два протопласта различных видов могут сливаться, образуя гибридную соматическую клетку, обладающую диплоидными наборами хромосом одного и другого вида. Затем гибридная клетка должна образовать оболочку, а в результате ее деления будут формироваться дочерние гибридные клетки. После этого из гибридной культуры можно получить целое растение, обладающее признаками обоих родителей. Такова общая схема получения гибридов за счет объединения протопластов (соматических клеток) разных видов растений.

Включение новых генов в генетический аппарат клетки. Гены, перенесенные в клетки, не способны самостоятельно воспроизводить сами себя, а также передаваться потомкам этой клетки. Но такие трудности могут быть преодолимы, если их предварительно включить в состав генетической структуры, обладающей собственным аппаратом воспроизведения. Такая структура в генетической инженерии носит название вектора, или «переносчика». Вектор – центральная фигура во всех генно-инженерных манипуляциях. Это молекула ДНК, которая способна переносить в клетку чужеродный ген и обеспечивать там его размножение, синтез белкового продукта и иногда внедрение в хромосому. В качестве векторов чаще всего используют бактериальные плазмиды, бактериофаги, вирусы животных,

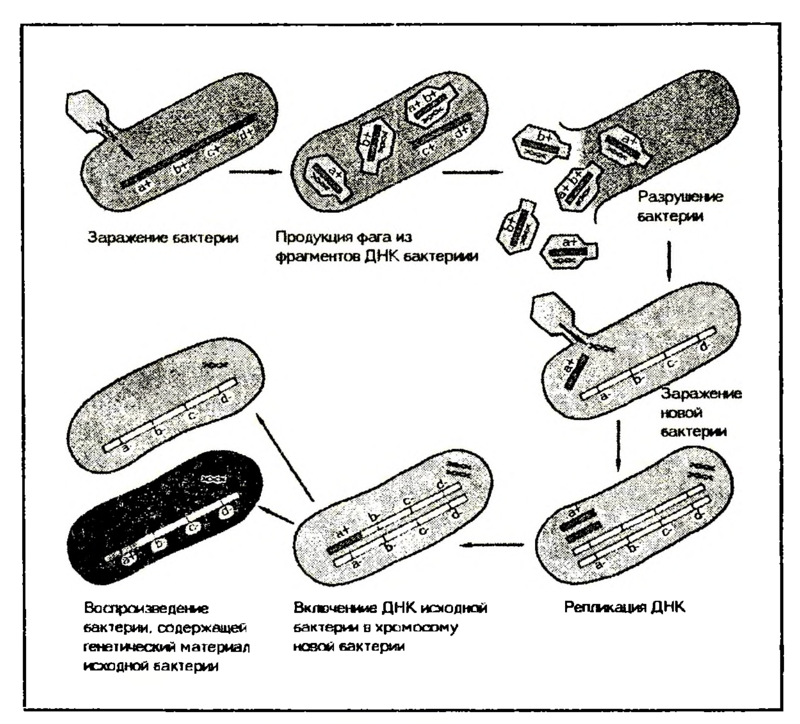


Рис. 6.6. Трансдукция у бактерий (по Biological Science an inquiry into life, 1980).

а также *космиды – векторы, полученные путем объединения небольших фрагментов бактериофага и плазмид.* Плазмиды – внехромосомные генетические элементы, способные существовать и размножаться в бактериальной клетке автономно от геномной ДНК. Космиды содержат гены, позволяющие им размножаться в бактерии. Они позволяют получать гибридные молекулы с длиной вставки в 35-40 пар оснований. В качестве векторов животных и человека используются различные вирусы.

Развитие генной инженерии обусловило решение ряда фундаментальных проблем биологии. В частности, было открыто мозаичное строение генов; расшифрована структура генов, кодирующих иммуноглобулины; осуществлен химический синтез ряда генов и т.д. Генная инженерия явилась теоретической основой *биотехнологии – направленного производства необходимых человеку продуктов и материалов с помощью биологических объектов и процессов.* В медицинской биотехнологии можно выделить такие направления: мик-

робиологическое производство вакцин и сывороток; синтез гормонов, витаминов, ферментов, антибиотиков; диагностика генетических аномалий человека на ранних стадиях внутриутробного развития; генная хирургия, т.е. замена поврежденного гена полноценным и др.

6.7. БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

В соответствии с рекомендациями Европейского комитета по генной инженерии (1984) все исследования, проводимые по рекомбинации ДНК, должны быть в обязательном порядке известны экспертной комиссии по генной инженерии тех стран, на территории которых они проводятся с тем, чтобы любую работу, грозящую опасностью человеку или среде обитания, можно было вовремя остановить или изменить. Большинство работ, связанных с клонированием человеческого материала, по мнению большинства экспертов, должно быть запрещено. Работы по выращиванию химер и гибридов с помощью комбинаций генетического материала, полученного от человека и животных должны расцениваться как преступные. Пересадка генов с терапевтической целью допустима только для соматических клеток. Генная пересадка зародышевых клеток для иных целей, кроме терапевтических, должна быть безусловно запрещена. Применение половых клеток для генного лечения будет возможно только после получения достоверных доказательств преимущества и безопасности такого лечения по сравнению с генной терапией соматических клеток.

ГЛАВА VII. ХРОМОСОМНЫЙ И ГЕНОМНЫЙ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА У ПРО- И ЭУКАРИОТ

Установление правил постоянства числа, парности, индивидуальности и непрерывности хромосом, сложное их поведение при созревании половых клеток, при оплодотворении и раннем развитии зародыша убедили исследователей в том, что хромосомы играют большую биологическую роль и имеют прямое отношение к передаче наследственных свойств, что и было доказано благодаря открытию хромосомного определения пола, установлению групп сцепления генов, соответствующих числу хромосом, и построению генетических и цитологических карт хромосом.

Хромосомный уровень организации наследственного материала характеризуется морфо-функциональными особенностями хромосом.

У неклеточных форм жизни хромосома представлена голой нитью ДНК или РНК (у вирусов, бактериофагов), у прокариот – голой кольцевой молекулой ДНК, у эукариот – комплексом ДНК с кислыми и основными белками (гистонами).

7.1. ГЕНЕТИКА ПОЛА

Реальный вклад в изучение генетики пола внес в 1901-1902 гг. американский ученый Ч. Мак-Кланг. Он доказал, что определяющей в формировании женского пола у клопа Protenor служит Х-хромосома. В 1902-1903 гг. ученик Ч. Мак-Кланга У. Сэттон показал, что поведение Х-хромосом в гаметогенезе и при оплодотворении подчиняется законам Г. Менделя. В 1959 г. были описаны женские организмы с набором «ХО» и сделан вывод, что У-хромосома определяет мужской пол. Организм, содержащий одинаковые половые хромосомы, называется гомогаметным, разные – гетерогаметным. Пол будущего организма зависит от сочетания половых хромосом в зиготе

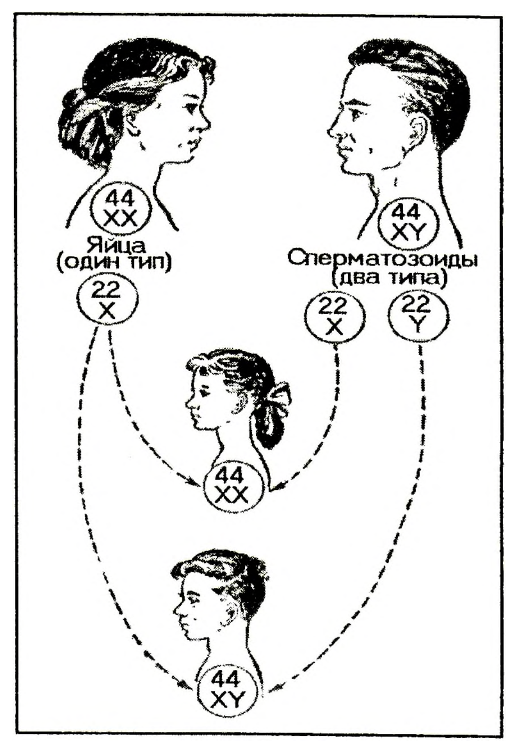


Рис. 7.1. Наследование пола у человека (по Н.П. Дубинину, 1963).

при оплодотворении (рис. 7.1). У животных существует 4 варианта хромосомного определения пола по женской гомогаметности и гетерогаметности. При женской гомогаметности возможны варианты: XX, XY (у млекопитающих и человека), и XX, XO (у клопов). В данном случае пол определяет мужской гетерогаметный организм. При женской гетерогаметности имеются следующие варианты: ZW, ZZ (у бабочек) и ZO, ZZ (у птиц). Пол определяет женский гетерогаметный организм. Таким образом, согласно хромосомной теории формирование пола всегда зависит от гетерогаметного организма.

Однако, на формирование пола, кроме сочетания половых хромосом, оказывает влияние баланс половых хромосом, так называемый «половой индекс». Балансовая теория пола была сформулирована К. Бриджесом, Р. Гольдштейном в 1911 г., которые пришли к выводу, что у дрозофилы женский и мужской пол определяется не наличием двух Х-хромосом и XY-хромосом, а соотношением числа половых хромосом и набором аутосом. Гены женского организма сосредоточены, главным образом, в Х-хромосомах, а мужского – в аутосомах. Если баланс Х:А = 1 – это самки, Х: 2А = 0,5 – это самцы, баланс хромосом с отношением от 1 до 0,5 – интерсексы. Повышение баланса 3х : 2А = 1,5 ведет к формированию сверхсамок, а его снижение (Х : 3А = 0,33) – сверхсамцов.

Балансовая теория пола применима и к человеку. Нормальный баланс у женщины ХХ:44А. При изменении этого соотношения (ХО:44А), что характерно для больных синдромом Шерешевского-Тернера, наблюдается недоразвитие яичников, маточных труб, матки, нарушение процессов оогенеза, отсутствие менструального цикла, и, вследствие этого, бесплодие. У больных с трисомией Х (ХХХ : 44А) может быть нарушено проявление вторичных половых признаков. Баланс половых хромосом и аутосом у мужчин XY : 44А. У больных синдромом Клайнфельтера (XXY : 44А) не выражены вторичные половые признаки, наблюдается гинекомастия (увеличение молочных желез), за счет склеротических изменений в семенниках нарушен сперматогенез, что приводит к бесплодию.

В 1949 г. М. Барр и Г. Бертрам показали, что в ядрах нервных клеток женских особей млекопитающих у ядерной мембраны обнаруживается глыбка интенсивно окрашивающегося хроматина, которая в ядрах клеток мужских особей, как правило, не выявляется. Эта глыбка получила название "тельца Барра" или "половой хроматин". Оказалось, что тельце Барра представляет собой одну инактивированную Х-хромосому. В течение первых 16 дней эмбрионального развития в каждой клетке женского зародыша функционируют обе Х-хромосомы, благо-

даря чему в них вырабатывается вдвое больше, чем в соматических клетках мужских особей, белков, ферментов и других метаболитов, закодированных генами Х-хромосомы. Этот факт используется для объяснения большей жизнестойкости женских эмбрионов.

У человека и приматов ядерный половой диморфизм соматических клеток устанавливается между 10-12 и 16-19 днями эмбрионального развития. Инактивация Х-хромосомы (материнской или отцовской), как только она произошла, сохраняется в ряду клеточных поколений. Для объяснения мозаицизма отцовской (X^o) и материнской ($X^м$) Х-хромосом, М. Лайон в 1961-1963 гг. предложила гипотезу (рис. 7.2), основные положения которой состоят в следующем:

– Х-хромосома женских клеток, образующая в интерфазном ядре половой хроматин, является генетически неактивной;

– инактивация материнской или отцовской Х-хромосомы происходит случайно и независимо в каждой отдельной клетке;

– у млекопитающих инактивация Х-хромосомы происходит в раннем эмбриональном периоде развития;

– инактивация Х-хромосомы необратима: однажды возникнув, она передается всему потомству данной клетки.

В соматических клетках млекопитающих, независимо от числа имеющихся Х-хромосом, только одна Х-хромосома генетически активна.

Признаки, контролируемые парами половых хромосом, получили название сцепленных с полом. Сцепленное с полом наследование было описано Т. Морганом на примере наследования признака окраски глаз

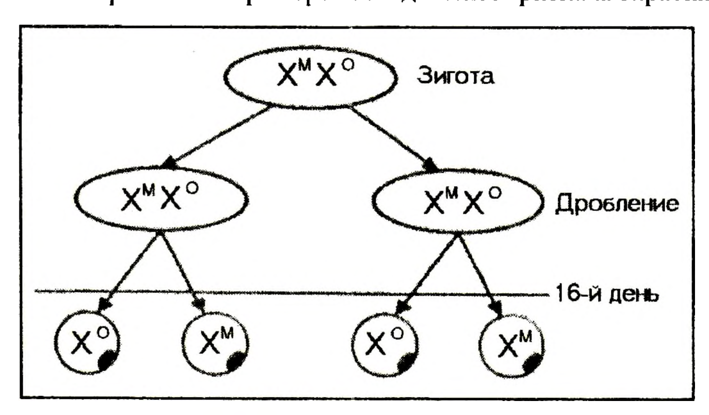


Рис. 7.2. Схема инактивации одной Х-хромосомы у женского эмбриона ($X^м$ - материнская хромосома, X^o - отцовская хромосома) (по Р.Г. Заяц и соавт., 1998).

у мушки дрозофилы, причем была констатирована передача признака от самца к дочерям, а от матери – к сыновьям. У человека описано свыше 60 заболеваний, сцепленных с полом, большинство из которых наследуется рецессивно.

Гены, находящиеся в половых хромосомах, можно разделить на три группы (рис. 7.3).

1. Гены, расположенные в гомологичных локусах Х-хромосом, получили название частично сцепленных с полом. К заболеваниям, частично сцепленным с полом, относят геморрагический диатез, судорожные расстройства, пигментный ретинит, пигментную ксеродерму, общую цветовую слепоту и др.

2. Гены, расположенные в участке Х-хромосомы, для которого нет в У-хромосоме гомологичного локуса, получили название полностью сцепленных с полом. К заболеваниям, контролируемым этими генами, относят атрофию зрительного нерва, мышечную дистрофию Дюшена, дальтонизм, гемофилию.

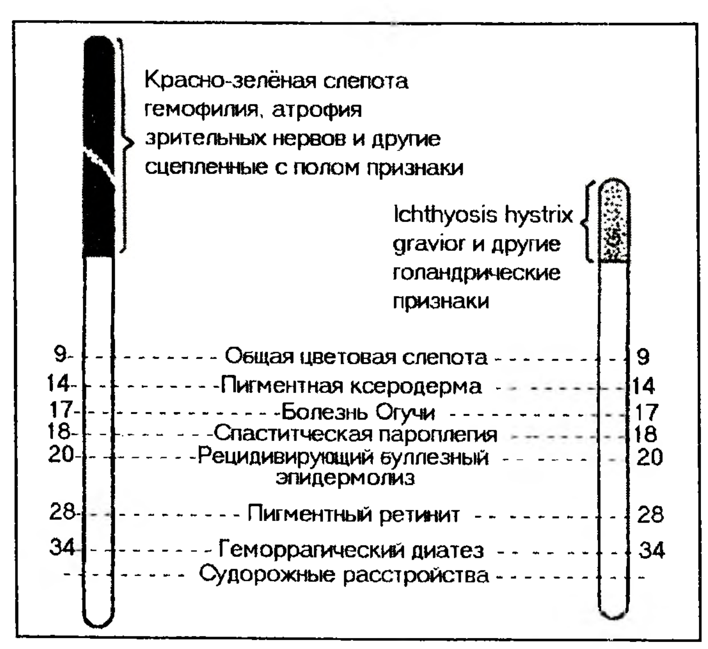


Рис. 7.3. Расположение генов, сцепленных с Х- и Y- хромосомами: чёрный фрагмент - гены, полностью сцепленные с Х-хромосомой; серый фрагмент - гены, полностью сцепленные с Y-хромосомой; светлые фрагменты Х- и Y- хромосомы - гены, частично сцепленные с полом (по Дж. Нилл, У. Шелл, 1958).

3. Гены, расположенные в участке У-хромосомы, для которого нет гомологичного локуса в Х-хромосоме, получили название голандрических (греч. holos – весь, andros – мужчина). Они контролируют проявление синдактилии (греч. syn – вместе, daktylos – палец), гипертрихоза (греч. hyper – сверх, trichos – волос) ушной раковины, ichthiosis hystrix gravior (повышенное ороговение кожи, «человек-дикобраз»).

7.2. СЦЕПЛЕНИЕ ГЕНОВ. ПРАВИЛО МОРГАНА

Из принципов генетического анализа вытекает, что независимое комбинирование признаков может осуществляться лишь при условии, что гены, определяющие эти признаки, находятся в разных парах хромосом. Следовательно, у каждого организма число пар признаков, по которым наблюдается независимое наследование, ограничено числом пар хромосом. С другой стороны, очевидно, что число признаков и свойств организма, контролируемых генами, чрезвычайно велико, а число пар хромосом у каждого вида относительно мало и постоянно. Остается допустить, что в каждой хромосоме находится не один ген, а много. Если это так, то следует признать, что третье правило Менделя касается только распределения хромосом, а не генов, т.е. его действие ограничено. Анализ проявления третьего правила показал, что в некоторых случаях новые комбинации генов у гибридов совсем отсутствовали, т.е. наблюдалось полное сцепление между генами исходных форм, и в фенотипе наблюдалось расщепление 1:1. В других случаях комбинации признаков отмечались с меньшей частотой, чем ожидаемые при независимом наследовании. Т. Морган, изучив все эти отклонения, предложил называть совместное наследование генов, ограничивающих их свободное комбинирование, сцеплением генов или сцепленным наследованием. Исследования Т. Моргана и его школы показали, что в гомологичной паре хромосом регулярно происходит обмен генами. Процесс обмена идентичными участками гомологичных хромосом с содержащимися в них генами называют перекрестом хромосом или кроссинговером (рис. 7.4). Кроссинговер наблюдается в мейозе, и он обеспечивает новые сочетания генов, находящихся в гомологичных хромосомах. Явление кроссинговера, как и сцепление генов, характерно для животных, растений, микроорганизмов. Исключение составляют самцы дрозофилы и самки тутового шелкопряда. Кроссинговер обеспечивает рекомбинацию генов и тем самым значительно увеличивает роль комбинативной изменчивости в эволюции. О наличии кроссинговера можно судить

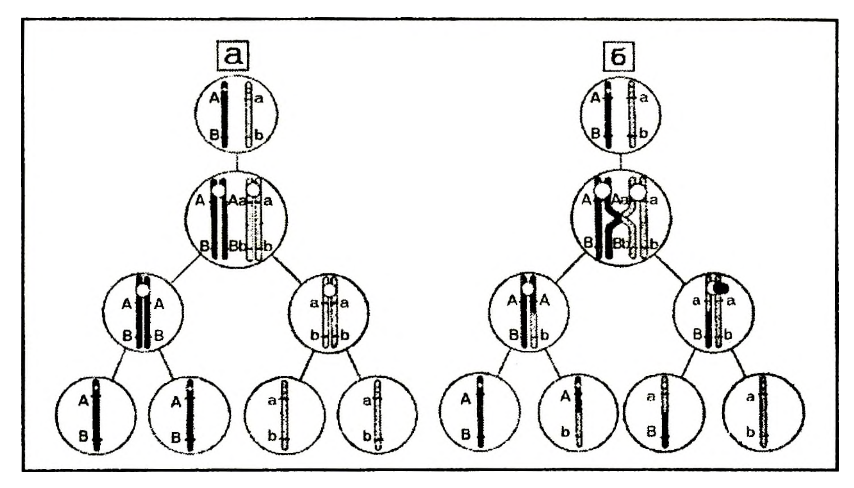


Рис. 7.4. Схема расщепления двух пар аллельных генов, локализованных в одной паре хромосом:
а - без кроссинговера; б - во время мейоза произошёл кроссинговер (по К. Штерну, 1965).

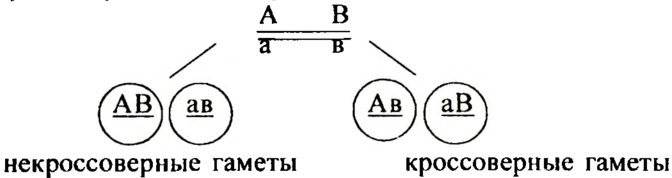
на основе учета частоты возникновения организмов с новым сочетанием признаков. Когда гены находятся в разных парах хромосом, то, например, генотип дигетерозиготы записывается так:

$$\frac{A}{а} \quad \frac{B}{в}$$

Если же гены находятся в одной паре гомологичных хромосом, запись производится так:

$$\frac{A \quad B}{а \quad в}$$

Гаметы с хромосомами, претерпевшими кроссинговер, называются кроссоверными, а не претерпевшими – некроссоверными.



Соответственно организмы, возникающие от сочетания кроссоверных гамет, называют кроссоверами или рекомбинантами, а возникшие от сочетания некроссоверных гамет – некроссоверными или нерекомбинантными. Явление кроссинговера, как и сцепление генов,

можно рассмотреть в классическом опыте Т. Моргана по наследованию признаков цвета тела и длины крыльев у дрозофилы, контролируемых генами, расположенными в одной аутосоме. На рис. 7.5 представлены результаты анализа наследования признаков окраски тела и формы крыльев у дрозофилы, а также их цитологическое обоснование.

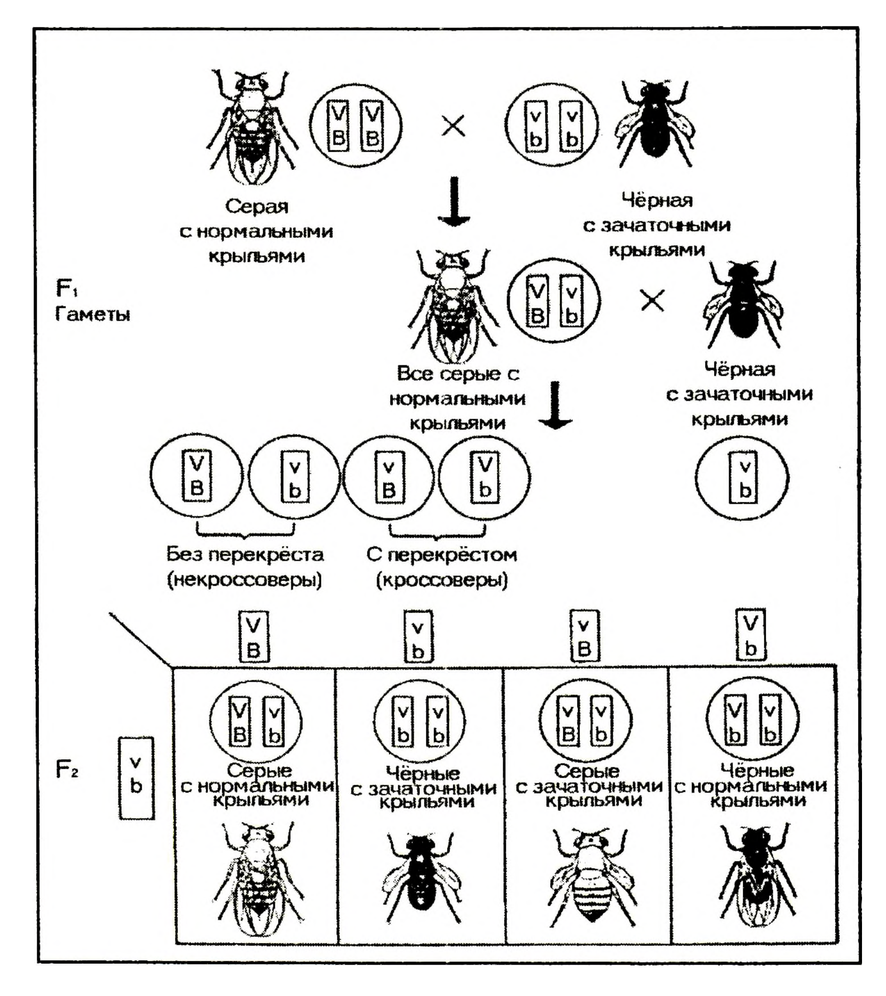


Рис. 7.5. Наследование сцепленных признаков у дрозофилы (опыт Т. Моргана).

На основании сцепленного наследования Т. Морган сформулировал тезис, вышедший в генетику под названием правила Моргана: *гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются сцепленно, причем сила сцепления зависит от расстояния между генами.*

Изучение сцепленного наследования у человека затруднено. Тем не менее, можно назвать некоторые случаи сцепленного наследования.

1. Сцепленное наследование в 6-й хромосоме сублокусов А, В, С, D/DR системы HLA, контролирующих синтез антигенов гистосовместимости.

2. Сцепленное наследование в одной аутосоме локуса группы крови АВ0 и локуса синдрома дефектов ногтей и коленной чашечки.

3. Сцепленное наследование в другой аутосоме локуса резус-фактора и локуса овальной формы эритроцитов.

4. Сцепленное наследование в третьей аутосоме локуса группы крови Лютеран и локуса секреции антигенов А и В со слюной.

5. В одной аутосоме сцеплены гены полидактилии и катаракты.

6. Наследование сцепленных в Х-хромосоме генов гемофилии и дальтонизма, а также генов цветовой слепоты и мышечной дистрофии Дюшена и др.

Т. Морган предложил выражать расстояние между генами в процентах кроссинговера между ними. По предложению А.С. Серебровского, расстояние между генами в 1% кроссинговера названо *морганидой*. Для измерения расстояния между генами путем анализирующего скрещивания можно применять формулу:

$$X = \frac{a + в}{n} \cdot 100$$

где: X – расстояние между генами в морганидах; а – количество особей первой кроссоверной группы; в – количество особей второй кроссоверной группы; n – общее количество гибридов в опыте; 100 – коэффициент для перевода в проценты.

7.3. КАРТЫ ХРОМОСОМ

По частоте кроссинговера между двумя генами можно судить об относительном расстоянии между ними. Правильность этих соображений можно проверить, определяя частоту перекреста между генами А и В и независимо от этого между генами В и С (рис. 7.6). Так если между генами А и В обнаружен перекрест в 10%, а расстояние между генами А и С равно 3% кроссинговера, то ген С находится либо между генами А и В, либо в противоположной стороне, т.е. ген А расположен между генами В и С. Если между генами В и С перекрест равен 7% кроссинговера, то на хромосоме гены расположатся

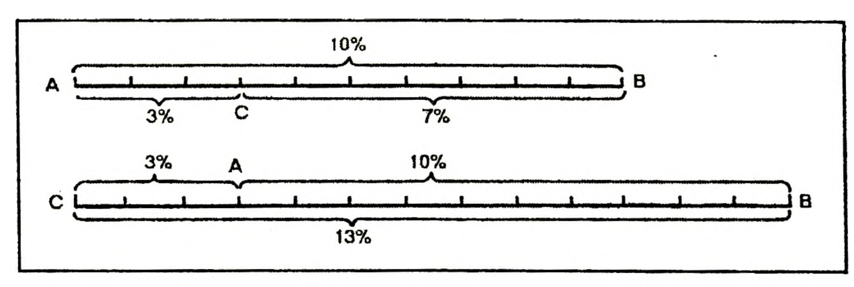


Рис. 7.6. Схема построения генетических карт хромосом.

в порядке А, В, С (рис. 7.7, верхняя схема). Если же расстояние между генами В и С равно 13% кроссинговера, то порядок генов будет С, А, В (рис. 7.7, нижняя схема). Следовательно, сцепленные гены расположены в хромосоме в линейном порядке, и частота кроссинговера между ними прямо пропорциональна расстоянию между ними. Однако этот тезис характерен только для близко лежащих друг к другу генов. В случае же относительно удаленных генов, наблюдается некоторое отклонение от такой зависимости. Гены, находящиеся в одной хромосоме и наследующиеся сцепленно, составляют группу сцепления. Число групп сцепления у каждого вида равно гаплоидному набору хромосом.

Зная частоту кроссинговера между сцепленными генами, можно составлять генетические карты. *Генетическая карта хромосомы – это условная линия, на которой указан порядок расположения генов по отношению друг к другу в процентах кроссинговера между ними.* Для наиболее изученных в генетическом отношении организмов (дрозофила, кукуруза, нейроспора) составлены генетические карты всех хромосом (рис. 7.7).

После установления линейной дискретности хромосом возникла необходимость составления цитологических карт с целью их сопоставления с генетическими, составленными на основе учета рекомбинации. *Цитологическая карта – это карта хромосомы, на которой определяется расположение и относительное расстояние между генами в самой хромосоме.* Построение цитологических карт хромосом ведется на основании анализа хромосомных перестроек (транслокаций), политенных хромосом, метода дифференциальной окраски, радиоактивной метки и др. (рис. 7.7). На сегодняшний день построены и сопоставлены генетические карты с цитологическими у дрозофил. Реальность этого сопоставления подтверждает правильность принципа о линейном расположении генов в хромосоме. Для человека к настояще-

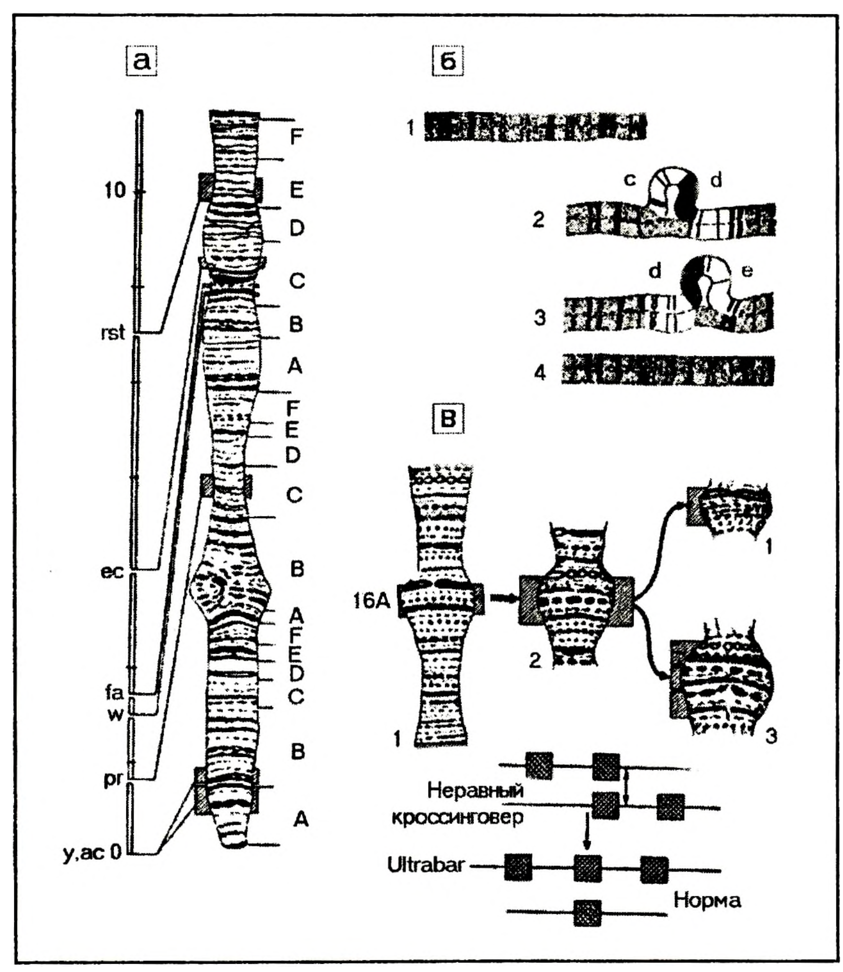


Рис. 7.7. Генетические и цитологические карты хромосом (по Н.Н. Орлову, 1968): а - генетическая карта Х-хромосомы и соответствующая ей часть Х-хромосомы из слюнной железы дрозофилы; б - локализация гена при помощи метода метода делеций: 1- часть двух конъюгирововших хромосом из слюнной железы дрозофилы; 2 - делеция I; 3 - делеция II; 4 - локализация гена d на основании I и II делеций; в - локус BAR в Х-хромосоме слюнной железы дрозофилы: 1 - норма; 2- удвоенный участок 16А у мутанта BAR; 3 - утроенный участок 16А у мутанта ULTRABAR

му времени составлены цитологические карты всех 23 хромосом, которые охватывают 32 тыс. структурных генов.

7.4. ПОЛОЖЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ТЕОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Суммируя все вышеизложенное, можем сформулировать основные положения хромосомной теории наследственности.

1. Гены находятся в хромосомах. Каждая хромосома представляет группу сцепления генов. Число групп сцепления у каждого вида равно числу пар хромосом.

2. Каждый ген в хромосоме занимает определенный локус. Гены в хромосомах расположены линейно.

3. Между гомологичными хромосомами происходит обмен аллельными генами.

4. Расстояние между генами в хромосоме пропорционально числу кроссинговера между ними.

7.5. ГЕНОМНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Организация наследственного материала, представленного нуклеиновыми кислотами, а также принципы записи генетической информации у про- и эукариот свидетельствуют в пользу единства их происхождения от общего предка.

Геном – совокупность всех генов гаплоидного набора хромосом данного вида организма. Геномный уровень организации наследственного материала имеет свои особенности у про- и эукариот.

У вирусов геномная нуклеиновая кислота состоит целиком или почти целиком из структурных генов.

В геноме бактерий подавляющее большинство генов уникальны, т.е. каждый содержится в хромосоме в единственном числе. Исключением являются гены, кодирующие рРНК и тРНК. Эти гены повторяются в геноме бактерий по нескольку раз. Следует отметить определенное несоответствие между числом пар нуклеотидов в геноме бактерий и числом генов у них. Так, ДНК кишечной палочки содержит 3,8 млн. пар нуклеотидов. В то же время у этой бактерии известно около 1000 структурных генов, на которые приходится 1-1,5 млн. пар нуклеотидов. Остается предположить, что значительную часть ДНК в хромосоме бактерий составляют участки, функция которых пока не ясна. Спирализация ДНК в хромосоме прокариот значительно меньше, чем у эукариот.

Геном эукариот организован сложнее, ибо в нем большее число генов в геноме, большее количество ДНК в хромосомах, имеется очень сложная система контроля активности генов во времени и простран-

стве, связанная с дифференциацией клеток и тканей в онтогенезе организма. Количество ДНК в хромосомах велико и возрастает по мере эволюционного усложнения организмов. Для эукариот также характерна избыточность генома. Больше половины гаплоидного генома эукариотов составляют гены, представленные лишь по одному разу. У теленка таких уникальных генов 55%, у дрозофилы – 70%.

В ядре каждой соматической клетки человека 23 пары хромосом: на каждую хромосому приходится по одной молекуле ДНК. Длина всех 46 молекул в одной клетке человека равна почти 2 м, количество нуклеотидных пар составляет 6,4 млрд., достаточное для образования более 4 млн. структурных генов, в то же время у человека имеется, по разным оценкам, только около 35 тыс., т.е. в 100 раз меньше, чем могло бы кодироваться геномом.

В 1990 г. для изучения генома человека была создана специальная международная программа "Геном человека" ("Human Genome Project") – это один из самых дерзновенных, дорогостоящих и потенциально важных проектов в истории цивилизации. Для решения этой задачи возник Международный консорциум, объединивший 20 лабораторий и сотни ученых во всем мире. Геном человека состоит из 6,4 млрд. пар нуклеотидов, запись которого была расшифрована к 2005 г. Программа "Геном человека" была направлена на решение следующих основных задач:

– установление строения ДНК генома человека, т.е. определение последовательности всех нуклеотидов с разрешением в 1 основание;

– локализовать все гены организма и определить их функциональное значение.

В результате выполнения программы "Геном человека" было установлено, что у человека имеется 31 780 белок кодирующих генов. Показано, что типичный ген человека состоит примерно из 28 000 нуклеотидных пар и имеет 8 экзонов, его кодирующая последовательность 1340 нуклеотидных пар, кодирующая 447 аминокислоты. В геноме человека число генов, кодирующие белки, всего в 2 раза больше генов в геноме червя, мушки, растения. В целом на долю генов кодирующих белки, приходится 2% генома; на области кодирующие РНК – около 20% генома, повторяющиеся последовательности занимают более 50% генома. Идентифицированы гены всех 320 часто встречающихся и 170 редких наследственных заболеваний, 30 рецессивных и более 100 доминантных онкогенов. Выделено 1400 генов, вовлеченных в развитие наследственных заболеваний.

Результаты выполения программы "Геном человека" помогут науке и медицине начать лечить заболевания, контролируемые дефект-

ными («больными») генами; решить проблему лекарственной непереносимости; создать генетическую энциклопедию, которая позволит понять биологические явления, связанные не только с человеком, но и наблюдающиеся у микроорганизмов, растений, животных.

Однако изучение генома каждого человека при массовых исследованиях таит опасность использования данных банка не по назначению и особенно в дискриминационных целях (увольнение с работы, нанесение морального ущерба и т.п.). Поэтому необходима разработка особых правовых норм по сохранению и неразглашению индивидуальных генетических данных.

7.6. ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Хромосомная теория наследственности указывает на ведущую роль ядра в наследственности, но вместе с тем она не исключает существования внехромосомных (внеядерных) форм наследственности, которые могут определяться теми или иными саморазмножающимися компонентами клетки. Такие формы наследственности, естественно, не могут подчиняться законам, установленным Г. Менделем.

Наследственность, при которой материальной основой наследования являются элементы цитоплазмы, получила название нехромосомной или цитоплазматической. Поскольку у животных и растений цитоплазмой богата яйцеклетка, а не сперматозоид, цитоплазматическое наследование, в отличие от хромосомного, должно осуществляться по материнской линии. Основоположниками цитоплазматической наследственности были немецкие генетики Э. Баур и К. Корренс (1908), впервые описавшие ее на примере наследования признака пестрых листьев у ночной красавицы (рис. 7.8).

Наследственные факторы, локализованные в цитоплазме и ее органеллах, обозначаются термином *плазмотип* или *плазмон*. Единица цитоплазматической наследственности, соответствующая гену хромосомной наследственности, называется *плазмогеном*.

Установлено, что собственную ДНК имеют пластиды (пластидная ДНК), митохондрии (митохондриальная ДНК) и некоторые другие органеллы. Эти цитоплазматические структуры способны к ауторепродукции. С ними связаны механизмы передачи цитоплазматической наследственности.

Пластиды – саморазмножающиеся органеллы, которые наследуются потомками при половом размножении через цитоплазму яйцеклеток. Поэтому особенности пластид наследуются только от мате-

ринского растения.

В митохондриях дрожжевых клеток обнаружены гены дыхательных ферментов. Показано, что эти гены расположены в кольцевой молекуле ДНК, находящейся в плазмидах.

В бактериальных клетках выделяют три типа плазмид: содержащих половой фактор F, фактор R и фактор Col – колициногенный.

Бактерии обладающие половым фактором F, являются мужскими. Во время конъюгации они образуют протоплазматический мостик, по которому фактор F переходит в женскую особь, которая впоследствии становится мужской.

С фактором R связана устойчивость ряда патогенных видов бактерий к ряду антибиотиков. Плазмида с фактором R может перемещаться при конъюгации из одной молекулы в другую и играть существенную роль в изменении наследственных свойств бактерий.

Плазмиды с фактором Col имеют гены, кодирующие особые белки – колицины. Последние убивают бактерии того же вида, но не содержащих этих плазмид.

Материальным субстратом цитоплазматической наследственности выступают гены ДНК пластид, митохондрий и какие-то пока не установленные факторы.

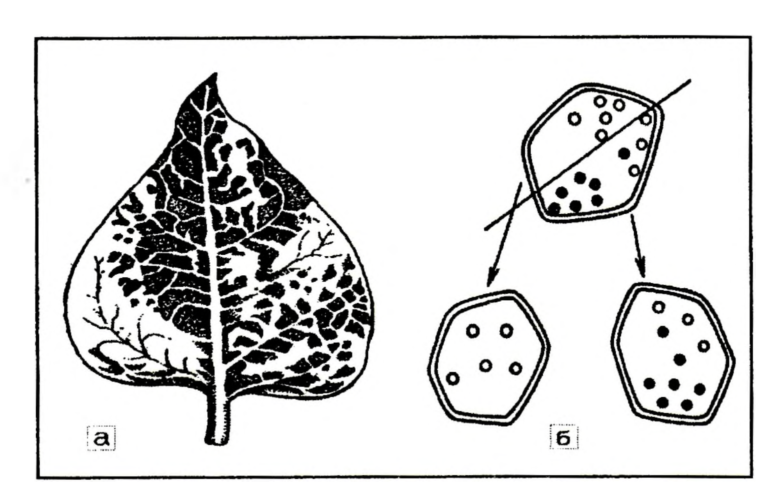
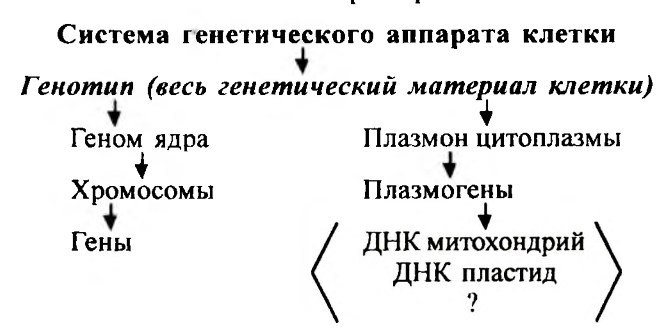


Рис. 7.8. Цитоплазматическая наследственность:
а - лист растения ночной красавицы; б - схема случайного распределения белых и зелёных пластид при клеточном делении (по C. Correns, 1906, М.Е. Лобашову, 1967).

7.7. СИСТЕМА ГЕНЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА КЛЕТКИ

Система генетического аппарата клетки включает генотип ядра и плазмотип (плазмон) цитоплазмы. Генетический аппарат клетки дискретен. В генотипе ядра он представлен хромосомами и генами, входящими в состав хромосом, в плазмотипе цитоплазмы – плазмогенами, которые являются фрагментами пластидной и митохондриальной ДНК, а также пока неизвестными факторами.



ГЛАВА VIII. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНОТИПА В ФЕНОТИП

Наследование – способ передачи наследственной информации из поколения в поколение через гаметы при половом размножении и соматические клетки при бесполом.

В зависимости от того, признак контролируется одним или несколькими генами, различают два основных типа наследования: моногенное и полигенное. Поскольку гены могут быть локализованы в аутосомах или половых хромосомах, различают два основных варианта наследования – аутосомное и сцепленное с X- или Y-хромосомами. По характеру проявления гена, наследование может идти по доминантному или рецессивному пути.

8.1. МОНОГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

При моногенном наследовании наследуемый признак контролируется только одним геном. Основные закономерности моногенного наследования были открыты Г. Менделем благодаря разработанному им гибридологическому методу, суть которого определяется следующими положениями:

1. Проводится анализ наследования отдельных пар признаков в потомстве скрещиваемых двух организмов одного вида, отличающихся по одной, двум и трем парам контрастных альтернативных признаков. В каждом поколении проводится учет отдельно по каждой паре альтернативных признаков без учета других различий между скрещиваемыми организмами.

2. Использование количественного учета гибридных организмов, различающихся по отдельным парам альтернативных признаков в ряду последовательных поколений.

3. Применение индивидуального анализа потомства от каждого гибридного организма.

Скрещивание, при котором родительские особи анализируются по одной паре альтернативных признаков, получило название моногибридного, по двум – дигибридного, по нескольким – полигибридного.

При написании схемы скрещивания принято на первом месте ставить женский организм, на втором – мужской (рис. 8.1). Скрещивание обозначают знаком умножения (х). Родительские особи записываются в первой строчке и обозначаются буквой «Р» (лат. parens, parentis – родитель). Гаметы, которые образуют родители, записываются во второй строчке, а образующееся потомство – в третьей. Его называют гибридами и обозначают буквой «F» (лат. fillia – дочь) с цифровым индексом, соответствующим порядковому номеру гибридного поколения. У гибрида F_1 из пары альтернативных признаков развивается только один, второй признак не проявляется. В этом и заключается суть первого правила Менделя, которое можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все гибриды первого поколения единообразны как по генотипу, так и по фенотипу.* Первое правило получило название правила единообразия гибридов 1-го поколения или правила доминирования (рис. 8.1.а).

На основании изучения гибридов 2-го поколения, Менделем было сформулировано второе правило, которое можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании двух гетерозиготных особей (т.е. гибридов), анализируемых по одной альтернативной паре признаков, в потомстве ожидается расщепление по фенотипу в отношении 3:1 и по генотипу 1:2:1.* Это правило названо правилом расщепления (рис. 8.1.б). Для облегчения расчета сочетаний разных типов гамет английский генетик Р. Пеннет в 1906 г. предложил производить запись в виде решетки, которая вошла в литературу под название решетки Пеннета.

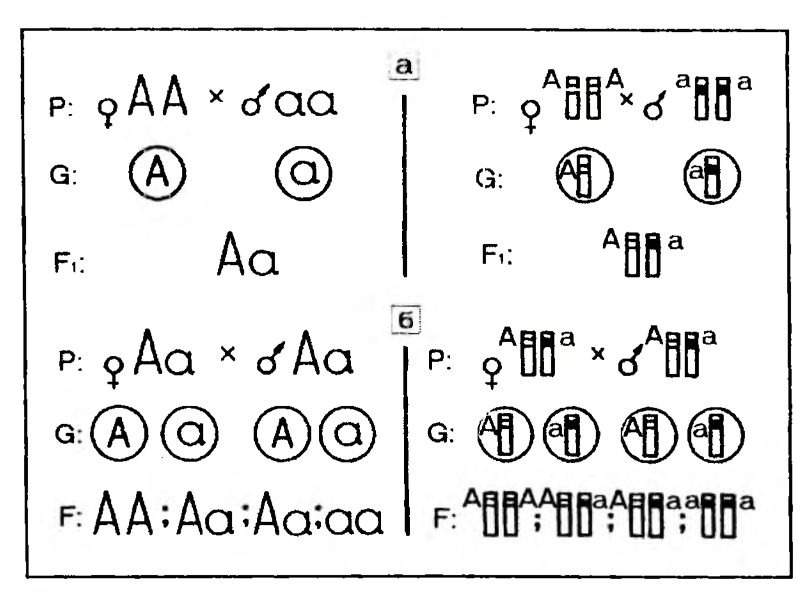


Рис. 8.1. Схема скрещивания и цитологические основы первого (а) и второго (б) законов Менделя (ориг.).

Для объяснения результатов 2-го правила Менделя, У. Бэтсон в 1902 г. выдвинул положение, вошедшее в генетику под названием *гипотезы "чистоты гамет"*, которую можно сформулировать следующим образом: *гены в гаметах у гибридов не гибридны, а чисты.* Гипотеза "чистоты гамет", как и правила Менделя, служит классической иллюстрацией философских категорий «причина и следствие». Причина не смешивания генов у гетерозигот кроется в том, что они находятся в локусах разных (хотя и гомологичных) хромосом, которые вследствие мейоза попадают в разные гаметы.

Для выяснения генотипа особи с доминантным признаком, проводят так называемое *анализирующее скрещивание*, для чего неизвестная особь скрещивается с рецессивной по данному признаку формой. Если все потомство окажется однородным, анализируемая особь гомозиготна по доминантной аллели, если же произошло расщепление 1:1 – гетерозиготна.

При *возвратном анализирующем скрещивании* случают потомков с одним из родителей. *Реципрокное анализирующее скрещивание* применяют для изучения сцепления генов. При этом скрещивание проводят между двумя родительскими особями (AaBb

и aabb). Вначале используют гетерозиготную материнскую особь и рецессивную гомозиготную отцовскую, а затем скрещивание проводят наоборот.

В моногибридных скрещиваниях было выяснено, что целый ряд признаков обнаруживает расщепление в потомстве гибрида F_2 по фенотипу в отношении 3:1. Для дигибридного скрещивания Мендель взял гомозиготные организмы, различающиеся одновременно по двум парам признаков. Гибриды первого поколения оказались единообразными по обоим доминантным признакам, а при анализе наследования признаков во втором поколении (F_2) оказалось, что наблюдается независимое (свободное) комбинирование разных пар признаков. Этот вывод получил название третьего правила Менделя, которое можно сформулировать следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся двумя (или более) парами альтернативных признаков, во втором поколении отмечается независимое комбинирование пар признаков в сочетаниях, не свойственных родительским и прародительским особям.* В целях сокращения записи сходные фенотипы иногда обозначают *фенотипическим радикалом – это доминантные гены генотипа организма, которые определяют его фенотип.* Для третьего правила он будет 9А-В- : 3А-вв : 3ааВ- : 1аавв.

Анализ наследования одной пары признаков в моногибридном скрещивании дает расщепление в F_2 по фенотипу для каждой пары альтернативных признаков 3:1, которое обеспечивается расхождением гомологичных хромосом в мейозе. При полигибридном скрещивании поведение разных пар альтернативных признаков в расщеплении по фенотипу в F_2 выражается формулой $(3 + 1)^n$, где n – число пар альтернативных признаков.

Как и всякие законы природы, правила Менделя могут проявляться лишь при определенных условиях, которые сводятся к следующим положениям.

1. Равновероятное образование гибридами гамет всех сортов при моногибридном скрещивании.

2. Равновероятность всех возможных сочетаний гамет при оплодотворении.

3. Равная жизнеспособность зигот всех генотипов.

4. Полное проявление признака независимо от условий развития организма.

5. Нахождение учитываемых генов в негомологичных хромосомах при ди- и полигибридном скрещиваниях.

6. Равновероятное образование всех сортов гамет на основе слу-

чайного расхождения негомологичных хромосом в мейозе при ди- и полигибридном скрещиваниях.

Механизмом, обусловливающим расщепление признаков в потомстве гибрида, является мейоз, обеспечивающий закономерное расхождение хромосом при образовании гамет. т.е. расщепление осуществляется в гаплоидных гаметах, на уровне хромосом и генов, а анализируется результат в диплоидных организмах на уровне признаков. Между этими двумя моментами проходит много времени, в течение которого на гаметы, зиготы и развивающиеся организмы действует множество независимых друг от друга условий среды. Поэтому, если в основе процесса расщепления лежат биологические механизмы, то проявление этих механизмов, т.е. наблюдаемое расщепление, носит случайный или статистический характер. Указанные выше условия проявления правил Менделя создают элемент случайности в расщеплении. Поэтому при его анализе необходимо применять специальные математические методы, которые позволяют решить, является ли отклонение от теоретически ожидаемого (3:1, 1:1, т.д.) не случайным, а вызванным закономерным действием каких-то факторов, нарушающих расщепление (гибель зигот определенного типа), или оно случайно и обусловлено, например, малой выборкой. Для статистической оценки случайности отклонения применяют специальный метод X^2 (кси-квадрат), по которому можно определить вероятность того, является ли данное отклонение случайным или, наоборот, закономерным.

Если Г. Мендель, анализируя закономерности наследования дискретных признаков у гороха, располагал несколькими парами признаков, то у человека нам известны уже тысячи разнообразных биологических признаков и свойств, наследование которых подчиняется правилам Менделя. Это такие признаки, как цвет глаз, волос, форма носа, губ, зубов, подбородка, форма пальцев, ушной раковины и т.д. Многие наследственные заболевания также наследуются по правилам Менделя. Это ахондроплазия, альбинизм, глухонемота, куриная слепота, несахарный диабет, фиброз поджелудочной железы, синдактилия, глаукома, гемофилия и другие. Важнейшей задачей медицинской генетики является точное знание и описание менделирующих признаков человека.

Американский генетик В. Маккьюсик в 1970 г. опубликовал каталог наследственных признаков человека, который пополняется с каждым годом. Так, если в 1958 г. было известно всего 412, то в 1978 г. – 2511, а в 1981 г. – 3217 менделирующих признаков человека.

8.2. ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Рассмотренные до сих пор типы взаимодействия генов относились к альтернативным признакам. Однако такие свойства организмов, как рост, масса, длина тела, степень пигментации и т.д. нельзя разложить на фенотипические классы. Их обычно называют количественными. Каждый из таких признаков формируется обычно под влиянием сразу нескольких эквивалентных генов или полигенов. Это явление получило название полигенного наследования или полимерии, а гены называют полимерными. Все полимерные гены оказывают однозначное действие на развитие признака. Именно с полимерией связана передача от поколения к поколению количественных признаков. Например, у овса, пшеницы окраска зерен определяется несколькими полимерными генами. *Степень развития признака зависит от количества доминантных полимерных генов, т.е. от дозы гена.*

Рост человека определяется взаимодействием трех пар аллельных генов по принципу кумулятивной полимерии: А и а; В и в; С и с. Индивидуумы с генотипом аавссс имеют самый низкий рост (150 см), а с генотипом ААВВСС – самый высокий (180 см). Рост у тригетерозигот будет зависеть от количества доминантных генов в их генотипе.

В геноме человека имеется четыре доминантных гена P_1, P_2 P_3, P_4, которые представлены в двойной дозе, отвечающие за интенсивность окраски кожных покровов, зависящую от уровня отложения в клетках пигмента меланина. Наличие в генотипе восьми доминантных аллелей в системе полигенов обуславливает максимальную пигментацию кожи, наблюдаемую у африканских негров ($P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$). Полное отсутствие доминантных аллелей у рецессивных гомозигот ($p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$) проявляется в виде минимальной пигментации у европеоидов. Пигментация кожи у мулатов зависит от количества доминантных генов в их генотипе.

Полимерное взаимодействие генов лежит в основе определения главным образом количественных признаков (масса организма, его рост, возможно, интеллект).

Полигенное наследование подчиняется следующим правилам:

– изменчивость количественных признаков зависит от числа доминантных аллелей полимерных генов у отдельных особей;

– мерой изменчивости признаков является амплитуда варьирования признака;

– пределы колебания степени выраженности количественного признака находятся под генным контролем;

– амплитуда колебаний тем значительней, чем больше полигенов находится в генотипе особи.

8.3. ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПА

В процессе индивидуального развития организма складывается его фенотип. Он соответствует типу структурно-функционльной организации, который свойственен данному биологическому виду. *Фенотип – совокупность всех признаков организма, развивающихся в результате экспрессии взаимодействующих генов ядра и плазмогенов цитоплазмы в конкретных условиях среды.* Фенотип развивается в соответствии с наследственной информацией, которая содержится в генотипе. При этом отдельные гены обусловливают лишь возможность развития признаков. Проявление их зависит от генетических факторов, влияния внешней среды и индивидуального развития, т.е. формирование фенотипа имеет мультифакториальный принцип и представляет собой единство генетических и средовых факторов.

К генетическим факторам, влияющим на формирование фенотипа, относятся взаимодействие генов из одной (доминирование, рецессивность, неполное доминирование, кодоминирование, аллельное исключение) и разных (эпистаз доминантный и рецессивный, гипостаз, комплементарность, эффект положения) аллелей, множественные аллели, плейотропное действие гена, доза гена.

Взаимодействие генов из одной аллели. *Доминирование* – взаимодействие аллельных генов, при котором проявление доминантного аллеля (А) не зависит от присутствия в генотипе другого аллеля (а), и гетерозиготы (Аа) фенотипически не отличаются от гомозигот по этому аллелю. Этот аллель выступает как доминантный в данном гетерозиготном генотипе. Примером может служить наследование кареглазости (В) и голубоглазости (в). Гетерозиготы (Вв) фенотипически имеют карие глаза, а ген голубоглазости называют рецессивным.

Неполное доминирование проявляется в том случае, когда рецессивная аллель полностью не подавлена. Для ряда признаков у животных и человека характерно промежуточное наследование или неполное доминирование. При неполном проявлении гена гетерозиготный по данной аллельной паре гибрид не воспроизводит полностью ни одного из родительских признаков. Выражение признака оказывается промежуточным, с большим или меньшим уклонением к доминантному или рецессивному состоянию. Примером неполного домини-

рования у человека может быть наследование анофтальмии (аа) и нормального развития глаз (АА), у гетерозигот (Аа) глазные яблоки уменьшены, а также наследование серповидноклеточной анемии, акаталазии (отсутствие каталазы в крови) и др.

Кодоминирование – два гена из одной аллели проявляются одновременно. Например, каждый из аллелей кодирует синтез определенного белка, что можно выявить биохимически. Этот метод нашел применение в медико-генетических консультациях для выявления гетерозиготных носителей генов, обусловливающих наследственные болезни обмена веществ. По принципу кодоминирования наследуется IV группа крови по системе АВ0. Гены I^A и I^B по отдельности детерминируют образование II и III групп крови. Третья группа крови со системе MN также наследуется путем кодоминирования. Гены M и N по по отдельности детерминируют образование I и I групп крови.

Сверхдоминирование – более высокий уровень развития признаков (фенотипов) у гетерозигот (Аа) по сравнению с гомозиготными комбинациями аллелей АА и аа, что обусловлено их повышенной приспособленностью.

Аллельное исключение – внутриаллельное взаимодействие генов, при котором у гетерозиготного организма в одних клетках активна одна аллель гена, а в других – другая. Аллельное исключение наблюдается не во всех клетках организма, а только в плазматических, специализированных для синтеза одного класса антител. Например, у человека и млекопитающих каждая клетка синтезирует только одну (свою) цепь иммуноглобулинов (антител).

Взаимодействие неаллельных генов. *Комплементарность* – случай взаимодействия неаллельных генов, когда доминантные гены, при совместном нахождении в генотипе (А-В-), обуславливают развитие нового признака по сравнению с действием каждого гена в отдельности (А-вв или ааВ-). По принципу комплементарности наследуется немота и глухота у человека. Доминантные гены глухоты и немоты находясь вместе обуславливают формирование нового заболевания – глухонемоты.

Эпистаз – взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген из одного аллеля подавляет действие другого из другого аллеля: А>В, С>Д, с>д и т.д. Ген, подавляющий проявление другого, называется эпистатическим, а ген, проявление которого подавляется – гипостатическим. Эпистатические гены называют еще генами-супрессорами. Эпистаз принято делить на два типа: доминантный и рецессивный.

Под *доминантным эпистазом* понимают подавление одним доминантным геном действия другого гена. У лошадей вороная масть обусловлена доминантным геном В, рыжая – аллелем в. Ген С, принадлежащий к другой паре аллелей, вызывает раннее поседением волос, вследствие чего масть лошадки оказывается серой независимо от того, присутствует ли у нее ген В или в, ибо эти гены гипостатичны по отношению к гену С. В F_2 наблюдается расщепление 12 серых: 3 вороных : 1 рыжая вместо 9:3:3:1.

Под *рецессивным эпистазом* понимают такой тип взаимодействия, когда рецессивный аллель одного гена, будучи в гомозиготном состоянии, не дает возможности проявиться доминантному или рецессивному аллелю другого гена: аа > В- или аа > вв. Рецессивный эпистаз может быть рассмотрен на примере «бомбейского феномена» у человека. У организмов-носителей доминантного аллеля группы крови по системе АВ0 (I^A или I^B) фенотипически эти аллели не проявляются, и формируется первая группа крови. Отсутствие фенотипического проявления доминантных аллелей гена группы крови I связывают с гомозиготностью организмов по рецессивному аллелю гена «бомбейского феномена» Н (hh). У гомозиготной особи по этому аллелю нарушается процесс формирования антигенов на поверхности эритроцитов. В браке дигетерозигот по генам Н и I (Hh I^AI^B) 25% потомства будет иметь фенотипически первую группу крови в связи с их гомозиготностью по рецессивному аллелю гена Н(hh).

Эффект положения – взаимное влияние генов разных аллелей, занимающих близлежащие положения. Оно проявляется в изменении их функциональной активности.

Таким образом, рассмотренные типы взаимодействия неаллельных генов видоизменяют классическую формулу расщепления по фенотипу, но это является не следствием нарушения генетического механизма расщепления, а результатом взаимодействия генов.

При изложении материала мы исходили из положения, что один и тот же локус гомологичных хромосом может быть представлен двумя аллелями: А, а В и в и т.д. На самом же деле один и тот же ген может изменяться в несколько состояний, т.е. ген а может мутировать в состояние a^1, a^2, a^3 . . . a^n. *Ряд состояний одного и того же гена называют серией множественных аллелей, а само явление – множественным аллелизмом.* У норок существует серия множественных аллелей по окраске шерсти: коричневая, платиновая и белая. У дрозофилы описана серия множественных аллелей цвета глаз (красные, желтые, оранжевые, белые). У человека известна серия аллелей I^O, I^A, I^B, которая определяет полиморфизм по группам крови.

Наличие групп крови было установлено К. Ландштейнером в 1900 году. Ученый обнаружил, что в определенных случаях при переносе эритроцитов одного человека в сыворотку другого, наблюдается склеивание этих клеток. При переливании крови это явление может привести к смерти. Было установлено наличие в эритроцитах двух антигенов А и В, а в сыворотке – двух агглютинирующих антител (α и β). Популяция человека оказалась разбитой по свойствам крови на четыре группы (табл. 8.1): группа А (наличие антигена А и антител β), группа В (наличие антигена В и антител α), группа АВ (оба антигена и нет антител) и группа О (отсутствие обоих антигенов и наличие антител α и β). Группа АВ всегда гетерозиготна, имеет генотип I^AI^B. Группа А образована из гомозигот I^AI^A или гетерозигот I^AI^O. Группа В представлена гомозиготами I^BI^B и гетерозиготами I^BI^O. Группа О всегда гомозиготна по рецессивным аллелям – I^OI^O. По принципу множественного аллелизма у человека наследуются группы крови по системе АВ0. Множественные аллели представляют собой сублокусы А, В, С, D, D/DR системы гистосовместимости HLA, расположенной в VI паре хромосом (рис. 15.1).

Таблица 8.1. **Группы крови человека по системе АВ0**

Группа крови	Ген	Генотип	Агглютиногены	Агглютинины
I	I^O	$I^O I^O$	-	α, β
II	I^A	$I^A I^A$, $I^A I^O$	A	β
III	I^B	$I^B I^B$, $I^B I^O$	B	α
IV	I^A, I^B	$I^A I^B$	A, B	-

Зависимость нескольких признаков от одного гена носит название плейотропного действия гена (греч. pleison – полный, tropos – способ), т.е. множественного эффекта одного гена. Плейотропное действие гена может быть первичным и вторичным.

При *первичной плейотропии* ген одновременно проявляет свое множественное действие. Так, например, синдром Марфана обусловлен действием одного гена (рис. 8.2). В состав этого синдрома входят такие признаки: высокий рост за счет длинных конечностей, тонкие пальцы (арахнодактилия), подвывих хрусталика глаза, порок сердца, высокий уровень катехоламинов в крови. Доминантная мутация у человека укороченных пальцев (брахидактилия) в гомозиготном состоянии приводит к гибели эмбриона на ранних стадиях развития. При болезни Хартнепа мутация гена приводит к нарушению всасывания аминокислоты триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных

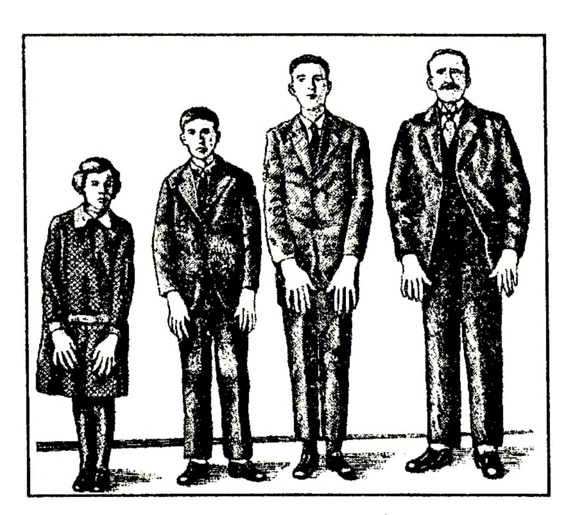


Рис. 8.2. Арахнодактилия при синдроме Марфана (по E. Verschuer, 1938).

канальцах, что приводит к одновременному поражению пищеварительной и выделительной систем.

При *вторичной плейотропии* имеется одно первичное фенотипическое проявление гена, которое обусловливает проявление вторичных признаков. При серповидноклеточной анемии мутация нормального аллеля ведет к первичным проявлениям в виде изменения молекулярной структуры белка гемоглобина (замена в 6-м положении β–цепи гемоглобина глутаминовой кислоты на валин). В дальнейшем формируются вторичные фенотипические проявления – эритроциты теряют способность к транспорту кислорода и приобретают серповидную форму вместо округлой, развиваются анемия, гепатолиенальный синдром, поражаются сердце и мозг. Гомозиготы по гену серповидноклеточности гибнут при рождении, гетерозиготы живут и обладают устойчивостью против малярийного плазмодия.

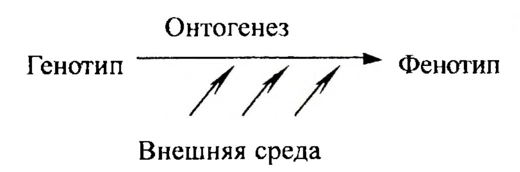
Действие гена в генотипе зависит от его *дозы*. В норме каждый признак контролируется двумя аллельными генами, которые могут быть гомоаллельными (доза 2) или гетероаллельными (доза 1). В некоторых случаях доза гена может быть больше 2 (при трисомиях) или единица (при моносомиях). Доза гена в онтогенезе необходима для нормального развития. Например у женщин, инактивация одной из X-хромосом отмечается после 16 суток внутриутробного развития.

Дополнительные сложности в определении варианта наследования вносят *генокопии – случай, когда одно и то же состояние*

признака развивается под контролем разных генов. Например, фенилкетонурия возникает при дефиците не только фенилаланингидроксилазы, но и при дефиците дегидроптеридинредуктазы и, возможно, дегидрофолатредуктазы.

8.4. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СРЕДЫ НА РЕАЛИЗАЦИЮ ГЕНОТИПА В ФЕНОТИП.

Все живые организмы характеризуются приспособленностью к различным факторам среды, среди которых есть такие, которые действуют на организм на протяжении многих геологических эпох (сила тяготения, смена дня и ночи, магнитное поле и т.д.), и такие, которые действуют только короткое время и строго локально (недостаток пищи, охлаждение, перегревание, шум и т.д.). Поэтому у человека в ходе исторического развития выработался высокий уровень адаптации к окружающей среде, благодаря тому, что гены определяют не только конечный признак, но и пределы вариации признаков в зависимости от определенных факторов внешней среды. Этим достигается меньшая зависимость организма от окружающей среды, но повышается сложность генетического аппарата и сложность контроля развития признаков. Для того, чтобы признак развился, т.е. генотип реализовался в фенотипе, необходимы соответствующие условия среды, что можно проиллюстрировать схемой:



Проявление действия гена имеет определенные характеристики, поскольку один и тот же ген у разных организмов может проявлять свой эффект различным образом. Это обусловлено генотипом организма и условиями внешней среды, при которых протекает его онтогенез.

Степень выраженности признака в зависимости от фенотипического проявления гена называется экспрессивностью (Тимофеев-Ресовский Н.В., 1927). Примером может служить полидактилия (шестипалость), фокомелия (ластоногость рук) разной степени выраженности.

Пенетрантность – явление, при котором один и тот же признак, контролируемый одним и тем же геном, может проявлять-

ся у одних и не проявляться у других особей родственной группы (Тимофеев-Ресовский Н.В., 1927). Пенетрантность измеряется процентом особей, имеющих мутантный фенотип, в популяции, состоящей из организмов, гомозиготных по данному гену. При полной пенетрантности (100%) ген проявляется у каждой особи, при неполной – только у части особей (например, у 30-40% особей). Примеры пенетрантности у человека: коломбо (дефект оболочек глаза) наследуется по доминантному типу с пенетрантностью около 50%; аналогично наследуется амиотрофический боковой склероз, отосклероз, ангиоматоз сетчатки. Синдром голубых склер (тонкая голубая наружная оболочка глаза, которая сочетается с отосклерозом, глухотой, хрупкостью костей с частыми переломами) дает 100% пенетрантности в отношении голубизны склер, хрупкость же костей отмечается в 63% и глухота у 60%. Все три симптома выявляются только у 44% лиц (рис. 8.3).

Понятия «экспрессивность» и «пенетрантность» относятся, прежде всего, к аутосомно-доминантным генам и признакам. Аутосомно-рецессивные признаки проявляются только у гомозигот чаще всего с полной пенетрантностью и высокой экспрессивностью. Экспрессивность и пенетрантность обусловлены взаимодействием генов в генотипе и различной реакцией последнего на факторы внешней среды.

Формирование признака в фенотипе не всегда определяется наличием в генотипе определенного аллеля. В некоторых случаях признак может формироваться только в результате особого сочетания внешних факторов. *Изменения фенотипа, сходные с изменениями*

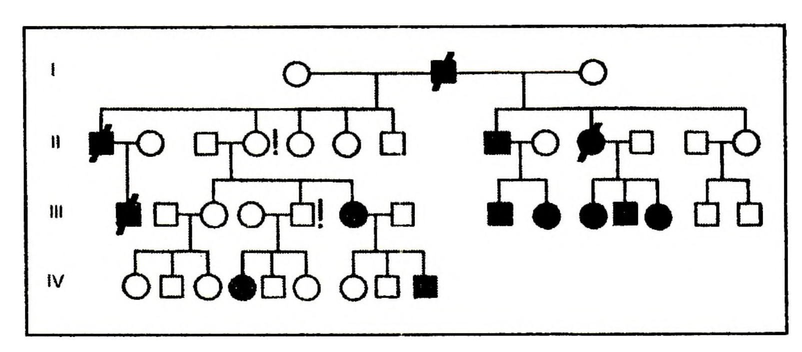


Рис. 8.3. Пенетрантность гена при синдроме голубых склер: зачерненные символы - голубая склера; косая черта - хрупкость костей; ! - отсутствие пенетрантности; I-IV - поколения (по J. Bell et al., 1928).

генетической природы, но вызываемые факторами внешней среды, называют фенокопиями. Так, рахит у ребенка, связанный с гипо- или авитаминозом Д, сходен с наследственным заболеванием витамин-Д-резистентным рахитом. Катаракта глаза у ребенка, развившаяся вследствие того, что его мать во время беременности перенесла коревую краснуху, фенотипически сходна с катарактой глаза как наследственным заболеванием.

Кроме генетических факторов на формирование фенотипа оказывают влияние внешняя среда и индивидуальное развитие. Так, дальнозоркость имеет наследственную предрасположенность. За счет аккомодации хрусталика глаза на определенном этапе онтогенеза происходит коррекция зрения. С возрастом аккомодация нарушается и проявляется дальнозоркость. Изменение аккомодации может быть обусловлено и внешними факторами, в частности, особенностями трудовой деятельности, связанной с перенапряжением зрения.

Можно констатировать, что формирование фенотипа определяется многими причинами, т.е. мультифакториально. Мультифакториальный принцип формирования фенотипа является выражением диалектического единства генетических и средовых факторов в развитии.

ГЛАВА IX. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМОВ

Генетика изучает не только явления наследственности, но и явления изменчивости. *Изменчивость – свойство живого изменяться, выражающееся в способности приобретать новые признаки или утрачивать прежние.* Причины изменчивости могут быть разные: разнообразие генотипов; разнообразие условий среды, определяющих разнообразие в проявлении признаков у организмов с одинаковыми генотипами. Изменчивость обеспечивает разнообразие признаков и свойств у особей и групп особей любой степени родства.

Различают два типа изменчивости: генотипическую и фенотипическую. Генотипическая (наследственная) изменчивость бывает комбинативной и мутационной. Фенотипическая (ненаследственная) изменчивость обеспечивает изменения в фенотипе и бывает модификационной и онтогенетической (возрастной).

9.1. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Фенотипической называется изменчивость, отражающая изменения фенотипа под действием условий внешней среды, не затрагивающих генотип, хотя степень ее выраженности

определяется генотипом.

9.1.1. МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Фенотипические различия организмов, вызываемые внешними факторами, называются модификациями. Выяснить соотносительную роль и характер взаимодействия генотипа и среды в становлении фенотипа особи можно только исследовав модификации, возникающие под воздействием различных факторов среды. Примерами модификаций у человека являются: появление загара под действием ультрафиолетовых лучей, изменение массы тела вследствие нарушения пищевого рациона и режима питания, фенотипические проявления гипо- и авитаминозов и т.д. Модификации представляют однозначные реакции организма на воздействие среды: одно и то же воздействие вызывает одинаковую и вполне определенную модификацию у всех подвергающихся ему генотипически сходных особей. В этом – одно из главных отличий модификаций от мутаций, которые, как правило, лишены направленности, ибо каждый мутаген может вызывать разные мутации, а разные мутагены могут быть причиной одинаковых мутаций. Такая однозначность модификаций прослеживается во всем органическом мире от самых примитивных до высокоорганизованных организмов и человека. К числу самых обычных модификаций у млекопитающих и человека принадлежат фенотипические изменения, связанные с питанием. При изучении модификаций было установлено, что степень их выраженности, как правило, пропорциональна силе и продолжительности действия на организм вызывающего модификацию фактора. Закономерность эта коренным образом отличает модификации от мутаций, особенно от генных, т.к. степень изменения фенотипа при генной мутации не зависит от продолжительности и интенсивности вызвавшего ее фактора.

Любой признак живого организма является результатом взаимодействия наследственности и среды. Однако вариации в проявлении гена не могут быть беспредельными. Они ограничиваются возможностями материального субстрата наследственных структур, которые находятся в определенных границах, т.е. наследственно обусловленной нормой реакции организма. Таким образом, *норма реакции – это пределы модификационной изменчивости признака.* У человека можно проследить всю гамму переходов от признаков, полностью определяемых генотипом (группы крови, цвет радужной оболочки глаз), до признаков, на которые факторы среды накладывают заметный отпечаток, например, рост человека (рис. 9.1) и, наконец, до признаков сильно зависящих от условий внешней среды

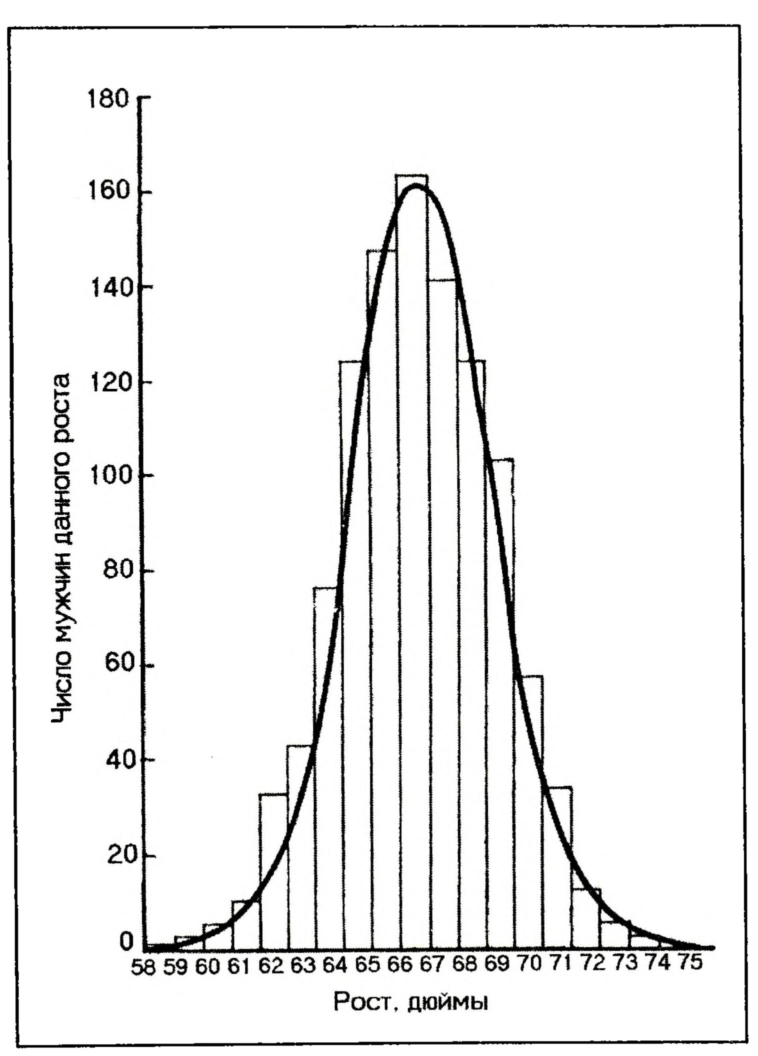


Рис. 9.1. Кривая нормального распределения мужчин по росту (К. Вилли, 1964).

(масса тела, степень развития мышц).

Модификации в отличие от мутаций не передаются по наследству. Тем не менее в биологии долгое время признавался ошибочный тезис Ж.Б. Ламарка о наследовании приобретенных признаков. Первый серьезный удар по этим представлениям нанес в конце XIX века А.

Вейсман, показав абсурдность мнения о наследовании соматических изменений, вызываемых упражнением или неупражнением органов и прямыми воздействиями окружающей среды. А. Вейсман отсекал белым мышам хвосты на протяжении 22 поколений, но и в 23-ем поколении мыши рождались с хвостами.

9.1.2. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

В процессе индивидуального развития наблюдаются закономерные изменения морфологических, физиологических, биохимических и других особенностей организма. Время и порядок появления этих изменений в онтогенезе строго определяется генотипом. *Изменчивость, отражающая реализацию закономерных изменений в ходе индивидуального развития организма или его клеток, называется онтогенетической.* Примеры возрастной изменчивости можно привести из личного опыта, вспомнив, как закономерно и постепенно происходит физическое и умственное развитие человека. Онтогенетическая изменчивость отличается от генотипической тем, что организмы, несмотря на возрастные различия, сохраняют одинаковый генотип, т.е. она является ненаследственной или фенотипической. Из множества механизмов возникновения онтогенетической изменчивости, основными являются следующие: разная активность генов, различная активность желез внутренней секреции и различное соотношение процессов роста и дифференцировки в разные возрастные периоды. Примерами онтогенетической изменчивости являются: появление молочных зубов, смена их на постоянные, а затем выпадение в старости; появление вторичных половых признаков в период полового созревания; седые волосы, потеря эластичности кожи, атрофия нижней челюсти, повышенная ломкость костей в старости и т.д.

Онтогенетическая изменчивость играет определенную роль в проявлении наследственных болезней человека. Ряд болезней и пороков развития (полидактилия, синдактилия, ахондродисплазия, амавротическая идиотия и др.) возникают в эмбриональном периоде. Другие болезни проявляются в постнатальном периоде, чаще в детском, но нередко в зрелом и даже пожилом возрасте. Семейная атаксия Фридрейха проявляется у детей 6-12 лет, мозжечковая атаксия обнаруживается у молодых людей 20-30 лет, алкаптонурия – в возрасте 30 лет, поздно развивающийся сахарный диабет – после 40 лет, подагра – только у мужчин и после 40 лет.

Для проведения своевременного и эффективного лечения и профилактики наследственных заболеваний необходимо знать механизмы проявления онтогенетической изменчивости в индивидуальном

развитии и ее роль в проявлении наследственных признаков у человека. Так, фенилкетонурия, тяжелейшее заболевание, связанное с нарушением аминокислотного обмена, проявляется сразу после рождения. Если не провести необходимое лечение в течение первых лет жизни, у ребенка развиваются необратимые изменения в центральной нервной системе. После наступления полового созревания организм самостоятельно справляется с заболеванием.

9.2. ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Изменчивость организма, обусловленная изменением генетического материала клетки или его комбинацией в генотипе, называется генотипической. Она представлена двумя видами – комбинативной и мутационной.

9.2.1. КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Изменчивость, обусловленная только образованием новых комбинаций аллелей вследствие кроссинговера в мейозе и рекомбинации генов, называется комбинативной. Комбинация генов при наличии взаимодействия между ними может привести к появлению новых признаков или к новому их сочетанию. Комбинативная изменчивость наследуется согласно правилам Менделя. К основным механизмам возникновения комбинативной изменчивости относят: кроссинговер в профазе мейоза при гаметогенезе; независимое расхождение хромосом в анафазу мейоза I; случайное сочетание гамет при оплодотворении.

На проявление признаков при комбинативной изменчивости оказывают влияние взаимодействие генов из одной и разных аллельных пар, множественные аллели, плейотропное действие гена, сцепление генов, пенетрантность и экспрессивность гена и т.д. Благодаря комбинативной изменчивости обеспечивается большое разнообразие наследования признаков у человека.

На проявление комбинативной изменчивости у человека будет оказывать влияние система браков. Все системы скрещивания могут быть разделены по своим генетическим последствиям на два основных типа: скрещивание между родственными (инбридинг) и между неродственными (аутбридинг) особями.

Инбридинг (англ. inbreeding – разведение в себе) – *это скрещивание между родственными особями.* Степень инбридинга зависит от степени родства скрещиваемых особей. Наиболее тесный инбридинг у человека – браки братьев с сестрами или родителей с детьми ("кровосмешение" или инцестные браки). Несколько менее тесен

инбридинг с дядьками или тетками. При более отдаленном родстве скрещивающихся особей инбридинг становится еще менее тесным. Первое важное генетическое следствие инбридинга состоит в повышении с каждым поколением гомозиготности потомков по всем независимо наследуемым генам. Второе важное генетическое следствие инбридинга заключается в разложении популяции на ряд генетически различных линий. Изменчивость инбридируемой популяции будет возрастать, тогда как изменчивость каждой выделяемой линии снижается. Инбридинг часто ведет к ослаблению и даже вырождению потомков. Это было подмечено человечеством еще в незапамятные времена и нашло свое отражение в существующих с древности законах, запрещающих кровосмешение, т.е. браки между ближайшими родственниками. У человека инбридинг, как правило, вреден (рис. 9.2). Родственные связи между родителями усиливают риск заболеваний и преждевременной смертности потомков.

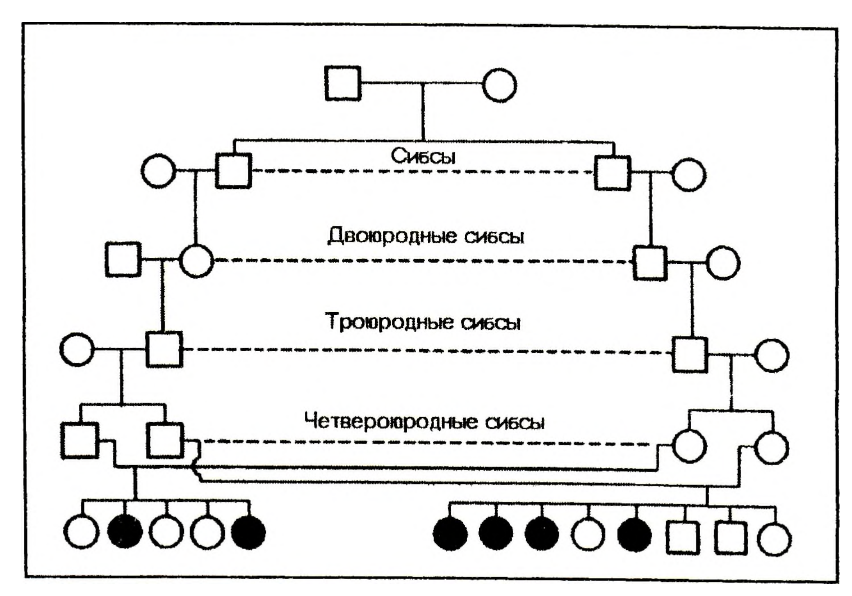


Рис. 9.2. Инбридинг двух родственных семей, приведший к наследованию амавротической идиотии (по Т. Sjogren, 1931).

Скрещивание (или брак) между неродственными особями называется аутбридинг (англ. autbreeding – неродственное разведение). Неродственными особями принято называть таких, у которых нет общих предков в ближайших 4-6 восходящих поколениях. Аутбридинг, как система брака, по своим генетическим последствиям прямо противоположен инбридингу. Аутбридинг повышает гетерозиготность потомков, объединяет в гибридах аллели, существовавшие у родителей порознь. Вредные рецессивные гены, находящиеся у родителей в гомозиготном состоянии, подавляются у гетерозиготных по ним потомкам. Возрастает комбинация всех генов в генотипе гибридов, и, соответственно, широко будет проявляться комбинативная изменчивость.

9.2.2. МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Изменчивость, при которой происходит скачкообразное, прерывистое изменение наследственного признака, называется мутационной. Мутации – внезапно возникающие стойкие изменения генетического аппарата, включающие переход генов из одного аллельного состояния в другое, изменение структуры гена, изменения числа и строения хромосом, генетических структур цитоплазмы. Мутации, идущие как бы случайно в разных направлениях, при их объединении обнаруживают общую закономерность. Термин «мутации» впервые был предложен Г. де Фризом в его труде «Мутационная теория» (1901-1903). Основные положения этой теории сводятся к следующим постулатам:

1) мутация возникает внезапно;
2) новые формы вполне устойчивы;
3) мутации являются качественными изменениями;
4) мутации могут быть как полезными, так и вредными;
5) одни и те же мутации могут возникать повторно.

Все мутации делят на группы. Классификация мутаций позволяет лучше их изучать и описывать. Ее строят на основании факторов, вызвавших мутацию и учета типа мутировавших клеток (табл. 9.1).

Генеративные – мутации, возникающие в половых клетках. Генеративные генные мутации, вызывающие изменения признаков и свойств организма, могут быть обнаружены, если гамета, несущая мутантный ген, участвует в образовании зиготы. Если мутация доминантна, то новый признак проявляется даже у гетерозиготной особи. Если мутация рецессивна, то она может проявиться только через несколько поколений при переходе в гомозиготное состояние. Генеративными доминантными мутациями у человека являются: появление пузырчатки кожи стоп, катаракты глаза, брахифалангии (ко-

Таблица 9.1. **Классификация мутаций**

Классифицирующий фактор	Название мутаций
По мутировавшим клеткам	1. Генеративные 2. Соматические
По характеру изменения генотипа	1. Генные (точковые) 2. Хромосомные перестройки (дефишенсы и делеции; дупликации; инверсии) 3. Межхромосомные перестройки (транслокации) 4. Геномные мутации (полиплоидия, анеуплоидия) 5. Цитоплазматические мутации
По адаптивному значению	1. Полезные 2. Вредные (полулетальные и летальные) 3. Нейтральные
По причине, вызвавшей мутацию.	1. Спонтанные 2. Индуцированные.

роткопалость с недостаточностью фаланг). Примерами генеративных рецессивных мутаций у человека могут быть гемофилия, фенилкетонурия, алкаптунурия и другие заболевания.

Соматические – мутации, возникающие в генотипе соматических клеток. Соматические мутации передаются следующему поколению только при бесполом размножении. Соматические клетки могут мутировать во время эмбриогенеза. В этом случае последствия мутации определяются временем их возникновения: чем раньше в процессе эмбриогенеза мутирует клетка, тем большая часть тела будет иметь соответствующее фенотипическое проявление мутации. Примером соматических мутаций у человека является аллопеция (светлые пятна на коже за счет депигментированных клеток и бесцветных волос). Исследование соматических мутаций в настоящее

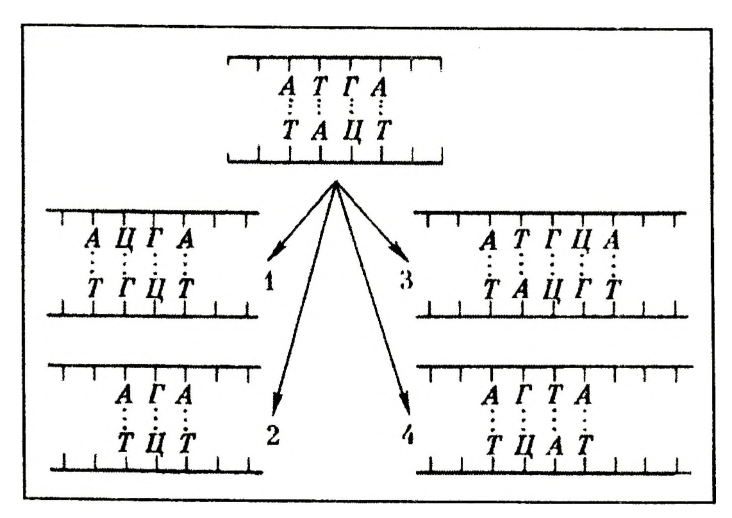


Рис. 9.3. Локальные внутригенные мутации:
1 - замена пары оснований в молекуле ДНК; 2 - делеция одной пары оснований; 3 - вставка одной пары оснований; 4 - перестановка положения пары нуклеотидов внутри гена (по Н.П. Дубинину, 1976).

время приобретает важное значение для изучения причин возникновения рака у человека. Предполагают, что для злокачественных опухолей превращение нормальной клетки в раковую происходит по типу соматических мутаций.

Генные, или точковые мутации, – цитологически невидимые изменения в структуре молекулы ДНК. Генные мутации могут быть как доминантными, так и рецессивными. Примером генной мутации у человека можно назвать витамин-Д-резистентный рахит, нарушение обмена аминокислоты фенилаланина и др. Молекулярные механизмы генных мутаций проявляются в изменении порядка нуклеотидных пар в молекуле нуклеиновой кислоты в отдельных сайтах. Сущность локальных внутригенных изменений может быть сведена к четырем типам нуклеотидных перестроек (рис. 9.3):

а) замена пары нуклеотидов в молекуле ДНК;

б) делеция (выпадение) одной пары или группы нуклеотидов в молекуле ДНК;

в) вставка одной пары или группы пар нуклеотидов в молекуле ДНК;

г) перестановка положения нуклеотидов внутри гена.

При реализации эти изменения дают три класса генных мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации и мутации сдвига рамки считывания. Изменения в молекулярной структуре гена ведут к новым формам списывания с него генетической информации нужной для протекания биохимических процессов в клетке, в конечном итоге приводят к появлению новых свойств в клетке и в организме в целом.

Миссенс-мутации возникают при замене пары нуклеотидов внутри кодона. Возможна замена оснований пуринового на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое. При этом изменяется тот кодон, в котором произошла перестановка оснований *(транзиция)*. При замене пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое наблюдается *трансверсия*. Миссенс-мутации обусловливают подставку в определенном месте в цепи полипептида одной "неверной" аминокислоты (аномальные гемоглобины). Физиологическая роль белка изменяется, что создает поле для действия естественного отбора. Это основной класс точковых, внутригенных мутаций, которые появляются в естественном мутагенезе под воздействием радиации и химических мутагенов.

Нонсенс-мутации – появление внутри гена терминальных кодонов за счет изменения отдельных нуклеотидов в пределах кодонов. В результате процесс трансляции обрывается в месте появления терминального кодона. Ген оказывается способным кодировать только обрывки полипептида до места появления терминального кодона.

Мутации сдвига рамки чтения возникают при появлении внутри гена вставок и делеций. В этом случае после измененного сайта изменяется все смысловое содержание гена. Это вызывается новой комбинацией нуклеотидов в триплетах, поскольку триплеты, после выпадения или вставки, приобретают новый состав в силу сдвига на один нуклеотид. В результате вся цепь полипептида после места точковой мутации приобретает другую структуру.

Хромосомные перестройки, или аберрации, принято относить к мутациям, т.к. их наличие в клетках связано с изменением свойств этих клеток или возникающих из них организмов (рис. 9.4). Различают: нехватку части хромосомы (дефишенсы и делеции); удвоение или, точнее, умножение тех или иных участков хромосом (дупликации); изменение линейного расположения генов в хромосоме вследствие поворота на 180^0 отдельных участков хромосомы (инверсии). Хромосомные мутации связаны с изменением структур хромосом и обусловлены нарушением процесса кроссинговера. Наиболее часто встречаются делеции коротких плеч 4-ой (синдром

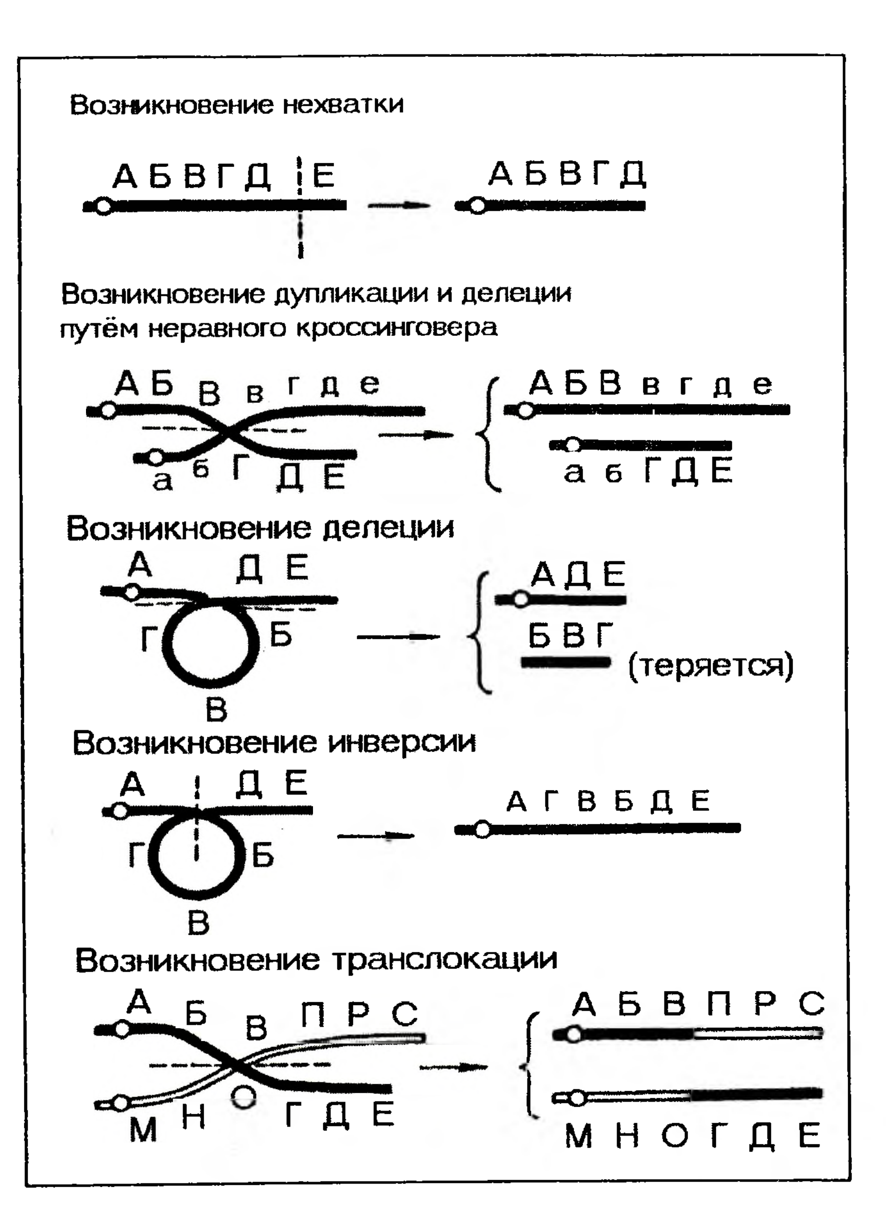


Рис. 9.4. Механизмы возникновения главных типов перестроек хромосом (по С.М. Гершензону, 1979).

Вольфа-Хиршхорна), 5-ой (синдром «кошачьего крика»), 9-ой и Х-хромосом, длинных плеч 13-й (синдром Орбели), короткого и длинного плеч 18-й хромосомы, 21-й (синдром антимонголизма) и 22-й хромосом.

Межхромосомные перестройки – мутации, связанные с обменом участками между негомологичными хромосомами. Такие перестройки получили название *транслокаций.* Межхромосомные мутации (аберрации) возникают, обычно, за счет разрушения теломер на концах хромосом, в результате чего хромосомы становятся ненасыщенными и присоединяют к себе обрывки других хромосом или целые хромосомы. Наиболее часто встречается транслокация 21 пары на 13 и 22 пары хромосом, фенотипически проявляющаяся в виде болезни Дауна.

Геномные мутации – мутации, которые затрагивают геном клетки. Изменение числа хромосом в геноме может происходить за счет увеличения или уменьшения числа гаплоидных наборов или отдельных хромосом. Организмы, у которых произошло умножение целых гаплоидных наборов, называют полиплоидными. Организмы, у которых число хромосом не является кратным гаплоидному, называют анеуплоидами или гетероплоидами.

Полиплоидия – геномная мутация, состоящая в увеличении числа хромосом, кратном гаплоидному. Клетки с разным числом гаплоидных наборов хромосом называются триплоидными (3n), тетраплоидными (4n) и т.д. Полиплоидия приводит к изменению признаков организма: клетки крупные, организмы обладают повышенной плодовитостью. Полиплоидия характерна для растений, реже встречается у животных (инфузории, тутовый шелкопряд, земноводные). У человека описаны лишь полиплоидные лейкоциты при лейкозах.

Анеуплоидия, или гетероплоидия, – изменение числа хромосом, некратное гаплоидному набору хромосом ($2n \pm 1$, $2n \pm 2$). У человека – это синдромы трисомии по Х-хромосоме, по 13-ой, 18-ой и 21-ой аутосомам, моносомия по Х-хромосоме и др. При анеуплоидии снижается жизнеспособность организма.

Изменения плазмогенов, приводящие к изменению признаков и свойств организма, называются цитоплазматическими мутациями. Эти мутации стабильны и передаются из поколения в поколение (утеря цитохромоксидазы в митохондриях дрожжей). Цитоплазматические мутации связаны с изменением структуры ДНК пластид и митохондрий. У человека примерами цитоплазматических мутаций являются некоторые виды миопатий, анэнцефалия, остеит Олбрайта, Spina bifida.

По адаптивному значению мутации можно делить на полезные, нейтральные и вредные (летальные, полулетальные). Это деление условно.

Полезные мутации увеличивают жизнеспособность организма. У человека их не бывает, но они, по-видимому, были во время антропогенеза.

Нейтральные мутации не влияют на жизнеспособность организма и чаще всего представляют собой косметический дефект (мозаицизм в окраске радужки глаза и др.).

Летальные мутации приводят к внутриутробной гибели или смерти ребенка на первом году жизни. Примером летальных мутаций у человека можно назвать врожденный ихтиоз, амавротическая идиотия Тей-Сакса (отложение в ЦНС жирового вещества, сопровождающееся дегенерацией мозга, слепотой), талассемию и брахидактилию у гомозигот, синдромы Эдвардса-Смита, Патау и др.

Полулетальные мутации снижают жизнеспособность организма и могут закончиться летально (фенилкетонурия, алкаптонурия, гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена, болезнь Дауна и др.).

Мутации, которые возникают в естественных условиях без специального воздействия необычными агентами или в случае не установления мутагенного фактора получили название спонтанных. Мутационный процесс характеризуется, главным образом, частотой возникновения мутаций. Определенная частота возникновения мутаций характерна для каждого вида организмов. Одни виды обладают более высокой мутационной изменчивостью, чем другие.

Установленные закономерности частоты спонтанного мутирования сводятся к следующим положениям:

а) различные гены в одном генотипе мутируют с разной частотой (имеются гены мутабильные и стабильные);

б) сходные гены в разных генотипах мутируют с различной частотой.

У человека частота возникновения мутаций в популяции составляет для талассемии 4 х 10^{-4}, альбинизма – 2,8 х 10^{-5}, гемофилии – 3,2 х 10^{-5} и т.д. Каждый ген мутирует относительно редко, но так как число генов в генотипе велико, то суммарная частота мутирования всех генов оказывается довольно высокой. На частоту спонтанного мутационного процесса могут оказывать влияние особые гены – гены-мутаторы, которые могут резко изменять мутабильность организма. Такие гены открыты у дрозофилы, кукурузы, кишечной палочки, дрожжей и других организмов. Допускается, что гены-мутаторы изменя-

ют свойства ДНК-полимеразы, влияние которой ведет к массовости мутаций.

Индуцированные мутации – мутации, которые возникают в генотипе под влиянием факторов внешней или внутренней среды. Факторы среды, воздействие которых на живые организмы приводит к появлению мутаций с частотой, превышающей уровень спонтанных мутаций, называются мутагенами. Все факторы мутагенеза могут быть разбиты на три вида: физические, химические и биологические.

Среди *физических факторов* наибольшее значение имеют ионизирующие излучения. Ионизирующие излучения делятся на: электромагнитные (волновые) излучения (рентгеновское, гамма-лучи и космические лучи); корпускулярные излучения (бэта-частицы – электроны и позитроны, протоны, нейтроны – быстрые и тепловые, альфа-частицы и др.). Проходя через живое вещество, ионизирующие излучения выбивают электроны из внешней оболочки атомов или молекул, что ведет к химическим превращениям живого вещества. Разные животные характеризуются различной чувствительностью к ионизирующим излучениям: летальная доза (LD) колеблется от 700 рентген для человека до сотен тысяч и млн. рентген для бактерий и вирусов. Ионизирующие излучения вызывают в первую очередь изменения в генетическом аппарате клетки. Развивающиеся изменения выражаются в генных мутациях и перестройках хромосом. Частота мутаций зависит от общей дозы радиации и прямо пропорциональна дозе облучения, т.е. при увеличении дозы вдвое возникает в два раза больше таких мутаций и т.д. (рис. 9.5) Ионизирующие излучения действуют на генетический аппарат не только прямо, но и косвенно. Они вызывают радиолиз воды. Возникающие при этом радикалы (Н, ОН) оказывают повреждающее действие. К сильным физическим мутагенам относятся и ультрафиолетовые лучи (l до 400 нм), которые не ионизируют атомы, а только возбуждают их электронные оболочки. В итоге в клетках развиваются различные химические реакции, которые могут приводить к мутациям. Мутагенность УФ-лучей зависит от длины волны. УФ-лучи вызывают генные и хромосомные перестройки, но в значительно меньшем количестве, чем ионизирующее излучение. Гораздо более слабым физическим мутагеном является повышенная температура. Повышение температуры на 10 градусов увеличивает частоту мутаций в 3-5 раз. При этом возникают, в основном, генные мутации у низших организмов. На теплокровных животных с постоянной температурой тела и человека этот фактор не влияет.

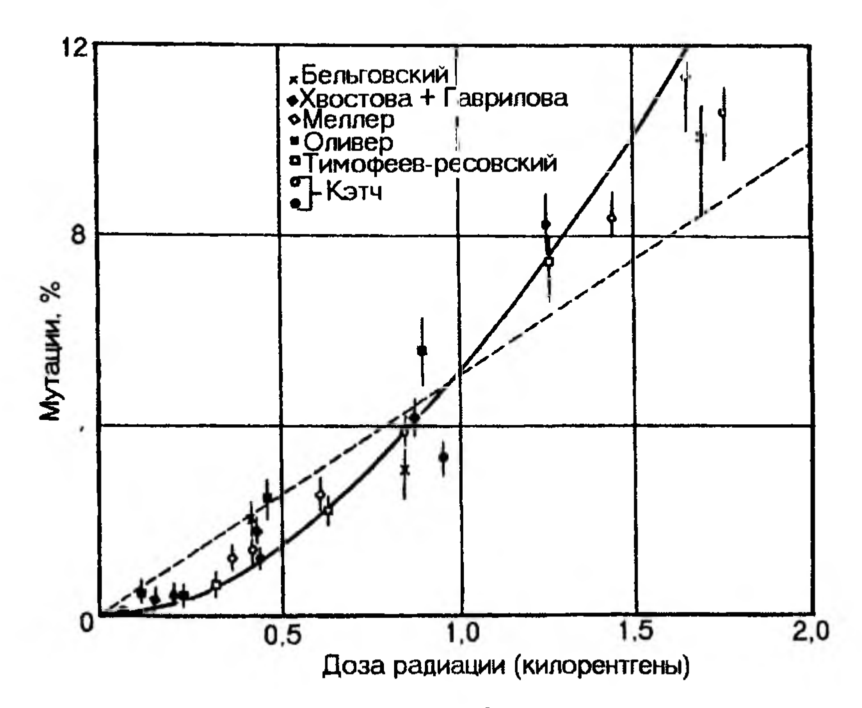


Рис. 9.5. Возникновение хромосомных аберраций в зависимости от дозы радиации (пунктирная линия - гипотетические величины, сплошная - реальные) (по Н.В. Тимофееву-Ресовскому, К.Г. Зимеру, 1974).

Химические мутагены насчитывают множество разнообразных веществ, список которых непрерывно пополняется. Условно их делят на группы. Первая группа включает алкилирующие соединения, являющиеся самыми сильными мутагенами (диметилсульфат, иприт и его производные, этиленимин и др.). Многие эти вещества являются супермутагенами и канцерогенами. *Супермутагены* обладают очень высокой мутагенной активностью. Например нитрозоалкил-, нитрометил-, нитрозоэтил-мочевины способны повышать частоту мутаций в сотни и тысячи раз. *Канцерогены* – физические или химические агенты, индуцирующии образование опухоли. Вторая группа – аналоги азотистых оснований (5-бромурацил, 5-бромдезоксиуридин, 8-азогуанин, 2-аминопурин, кофеин и др.); третья группа – акридиновые красители (акридин желтый, оранжевый, профлавин); четвертая – разные по строению вещества (азотистая кислота,

гидроксиламин, разные перекиси, уретан, формальдегид). Химические мутагены могут индуцировать как генные, так и хромосомные мутации. Они вызывают больше генных мутаций, чем ионизирующие излучения и УФ лучи. Среди химических соединений выделяют особую группу мутагенов – комутагены. *Комутагены* способны усиливать повреждающее действие других химических мутагенов. Например, алкоголь может увеличивать образование доминантных летальных мутаций вызванных действием алкилирующих соединений.

К *биологическим мутагенам* относят вирусы, бактерии, гельминты и продукты их метаболизма. Показано, что вирусы человека, животных и растений индуцируют у дрозофилы мутации. Допускается, что молекулы нуклеиновой кислоты вирусов представляют мобильный мутагенный элемент. Способность вирусов внедряться в геном организма и вызывать мутации обнаружена у бактерий и актиномицетов. Некоторые ретровирусы обладают онкогенными свойствами. Онкогенный ретровирус трансформирует клетки животных и человека и индуцирует развитие раковой опухоли. *Онкоген* – мутировавший под действием ретровируса вариант нормального гена в клетках животных и человека, кодирующий белок и превращающий нормальную клетку в опухолевую. Известно около 80 клеточных онкогенов. Бактерии способны индуцировать хроматидные и хромосомные разрывы. Эндонуклеазы бактерий активируют пиримидиновые азотистые основания и образуют димеры тимина.

Метаболиты *гельминтов* (описторхис, шистосомы, карликовый цепень, власоглав, трихинелла, токсокара, аскарида) обладают кластогенным и анеугенным воздействиями на соматические и генеративные клетки хозяина, нарушая процесс расхождения хромосом в анафазе митоза и мейоза. Паразитирование карликовых цепней, аскарид, токсокар и трихинелл сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических, генеративных и эмбриональных клеток хозяина приводя к росту повреждений ядерной ДНК и числа апототических клеток.

При гельминтозах происходят сложные процессы в системе паразит-хозяин, связанные с обоюдным повышением выработки свободных радикалов и активацией или снижением активности компонентов антиоксидантной защиты. В какой-то момент течения инвазии выработка свободных радикалов в организме хозяина становится нерегулируемой. Эти процессы начинают повреждать не только паразита, но и собственные клетки хозяина. Последний подвергается окислительному стрессу. При этих явлениях наибольшую опасность представляют процессы мутагенного повреждения

генетического материала как соматических, так и генеративных, эмбриональных клеток хозяина

По-видимому, все мутагены в принципе универсальны, т.е. могут вызывать мутации у любых форм жизни. Для всех известных мутагенов не существует нижнего порога их мутагенного действия. Мутации вызывают многочисленные врожденные уродства и наследственные болезни человека. Поэтому насущной задачей является ограждение людей от действия мутагенов. Очень важно соблюдение мер защиты от радиации атомной индустрии, при работе с изотопами, рентгеновскими лучами. Определенную роль могут сыграть *антимутагены* – вещества, снижающие эффект действия мутагенов (цистеин, хинакрин, некоторые сульфаниламиды, производные пропионовой и галловой кислот).

Предельно важное значение принадлежит генетическим различиям в активности репарирующих ферментов. Подобные различия имеются и у человека. Так, кожа у людей, страдающих пигментной ксеродермой, обладает повышенной чувствительностью к солнечным лучам, что проявляется появлением крупных пигментированных пятен, которые могут изъязвляться и даже перерождаться в рак. Пигментная ксеродерма вызывается мутацией, нарушающей механизм репарации повреждений ДНК кожных клеток УФ-лучами солнечного света. К этой группе болезней относятся и синдром Блума и телеангиэктазия.

Итак, для понимания природы мутационного процесса важно изучение индуцированных мутаций, факторов мутагенеза и механизмов репарации поврежденного наследственного материала.

ГЛАВА X. ОСНОВЫ АНТРОПОГЕНЕТИКИ

Антропогенетика (греч. anthropos – человек, geneticos – относящийся к рождению) – раздел генетики, изучающий закономерности наследования признаков у человека.

К задачам антропогенетики на современном этапе относят: изучение патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней человека; исследование механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям; разработка генетических аспектов в аллергологии, трансплантологии, онкологии.

Исследования генетики человека встречают большие трудности, связанные с невозможностью произвольного скрещивания, поздним

наступление половой зрелости, длительным периодом беременности, малым числом потомства, медленной сменой поколений, наличием большим количеством хромосом и групп сцепления генов, проявлением некоторых наследственных заболеваний в возрасте 30-40 лет, невозможностью создания одинаковых условий жизни. Важным затруднением является также социальное неравенство в обществе, которое затрудняет реализацию наследственных потенций человека. Несмотря на указанные трудности, успехи в познании генетики человека велики, и в настоящее время человек как объект генетических исследований широко изучается. Однако, особенности психической и творческой деятельности человека настолько сложны и обусловлены внешними, в том числе и социальными факторами, что генетический анализ этих свойств пока трудно осуществим, хотя наследственная обусловленность их не вызывает сомнения.

10.1. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Для изучения наследственности у человека применяется целый ряд методов, так как ни один из них не является универсальным. Рассмотрим краткую характеристику важнейших методов антропогенетики.

10.1.1. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Анализ закономерностей наследования признаков у человека на основе составления родословной (генеалогии) был предложен Ф. Гальтоном. Этот метод применим, если известны прямые родственники – предки обладателя наследственного признака (пробанда) по материнской и отцовской линиях в ряду поколений, или в том случае, когда известны потомки пробанда также в нескольких поколениях. Для построения родословной применяются специальные знаки, предложенные Г. Юстом в 1931 г., дополненные и измененные рядом других авторов (рис. 10.1). Генеалогический метод позволяет, прежде всего, установить тип и вариант наследования признака. Он также позволяет установить гетерозиготное носительство патологического гена и в ряде случаев определить вероятность рождения ребенка с наследственной патологией.

Различают следующие варианты наследования.

Аутосомно-доминантное наследование. Мутантный ген проявляется в гетерозиготном состоянии у лиц обоих полов, признак проявляется по вертикали и горизонтали родословной. Вертикалью в родословной считается четкая передача признака от родителей детям

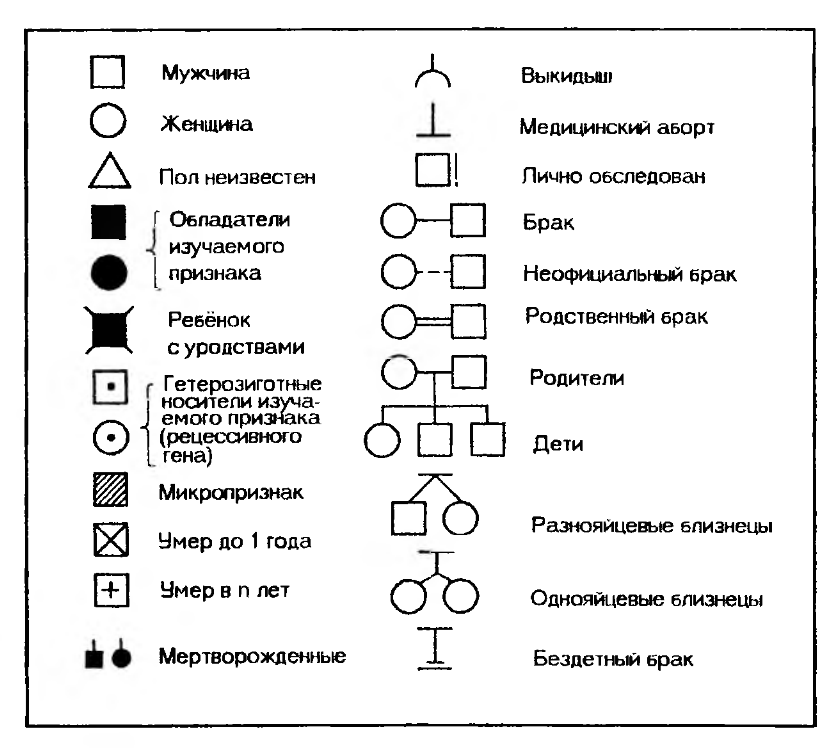


Рис. 10.1. Генетическая символика для составления родословной (по Г. Юсту, 1931, с изменениями).

из поколения в поколение. Горизонталью в родословной считается прослеживание признака на протяжении одного или нескольких поколений (признак имеется у родных, двоюродных, троюродных братьев и сестер). При аутосомно-доминантном типе наследования ребенок может быть больным только в том случае, если болен один из родителей. Следует помнить о возможности неполного пенетрирования доминантного аллеля. Некоторые заболевания проявляются не сразу, а развиваются лишь по достижении определенного возраста. Например, хорея Гентингтона клинически проявляется лишь к 35-40 годам. По аутосомно-доминантному типу наследуются веснушки, полидактилия, брахидактилия, катаракта глаза, хондродистрофическая карликовость, хрупкость костей и др. (рис. 10.2.а).

Аутосомно-рецессивное наследование. Мутантный ген проявляется только в гомозиготном состоянии у лиц обоего пола: родите-

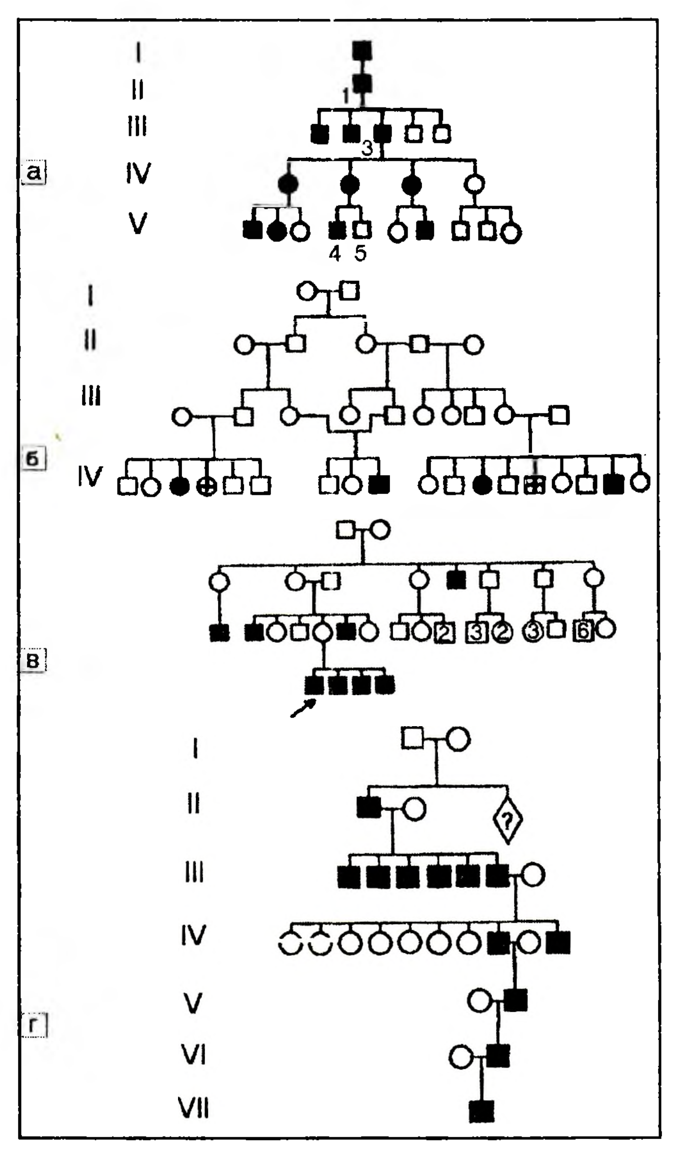


Рис. 10.2. Виды наследования у человека:

а - аутосомно-доминантный (родословная с белым локоном над лбом); б - аутосомно-рецессивный (родословная по фенилкетонурии); в - Х-сцепленное наследование (родословная по мышечной дистрофии типа Дюшена); г - Y-сцепленное наследование (родословная «человека-дикобраза»); I-VII - поколения (по К. Штерну, 1965).

ли здоровы, но являются гетерозиготами, вероятность рождения больного ребенка 25%; признак проявляется по горизонтали или имеется малое число больных обоего пола. У рецессивных родителей все потомство унаследует соответствующий рецессивный признак. Признак проявляется по горизонтали не в каждом поколении. Аутосомно-рецессивный тип наблюдается при наследовании белых волос, голубоглазости, альбинизма, фенилкетонурии, алкаптонурии, шизофрении, раннего сахарного диабета (рис. 10.2.б).

Х-сцепленное доминантное наследование. Признак проявляется у лиц обоего пола, один из родителей болен, заболевание проявляется по вертикали и горизонтали. Вероятность рождения больного ребенка возрастает при инбридинге. Признак чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения доминантного аллеля либо от отца, либо от матери. По Х-сцепленному доминантному типу наследуется фолликулярный кератоз (кожное заболевание, проявляющееся потерей ресниц, бровей, волос на голове), пигментный дерматоз.

Х-сцепленное рецессивное наследование. Больны, в основном, лица мужского пола; в семье больна половина мальчиков, а половина девочек – гетерозиготны по мутантному гену; больны родственники мужского пола пробанда со стороны матери. Наиболее известным примером Х-сцепленного рецессивного наследования является гемофилия А, мышечная дистрофия Дюшена, а также красно-зеленая слепота или дальтонизм (рис. 10.2. в).

Y-сцепленное наследование. Больны только мужчины (отец, его сыновья, все родственники мужского пола со стороны пробанда). У человека по Y-сцепленному наследованию проявляются такие признаки, как синдактилия, гипертрихоз ушной раковины и др. Наследование способности к развитию гонад по мужскому типу определяется голандрическим геном, расположенным в Y-хромосоме (рис. 10.2.г).

Генеалогический метод применяется для диагностики болезней с наследственной природой, что имеет значение для медико-генетических консультаций, когда заинтересованные в здоровье потомства родители ставят вопрос перед врачом об опасении иметь больное потомство.

10.1.2. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Этот метод в генетике человека обычно называют цитологическим анализом кариотипа человека в норме и патологии. Термин "цитогенетический метод" будет правомочен, если цитологический

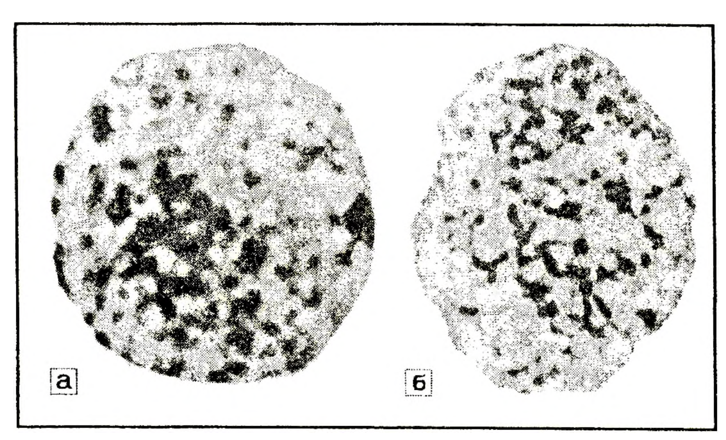


Рис. 10.3. Женское хроматин-положительное (а) и мужское хроматин-отрицательное (б) ядра (по Е.Ф. Давидовской, 1965).

анализ сочетается с генеалогическим и удается цитологические картины связать с фенотипическим эффектом (клиникой заболевания).

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании хромосом. Изучение хромосомного набора проводят на метафазных пластинках, полученных от лимфоцитов и фибробластов, культивируемых в искусственных условиях. Анализ хромосом проводится в световом микроскопе при увеличении в 1500 раз или в люминесцентном микроскопе в случае окрашивания хромосом флюорохромами. Для идентификации хромосом проводят морфометрический анализ длины хромосом и соотношения их плеч, (центромерный индекс), после чего проводят кариотипирование по Денверской классификации. Этот метод позволяет установить наследственные болезни человека, связанные с изменением числа и структуры хромосом, межхромосомными транслокациями, используется для составления генетических карт хромосом.

Методика довольно трудоемка, базируется на выращивании культуры клеток лимфоцитов крови на питательной среде с добавлением стимулятора деления клеток фитогемагглютинина, остановки их деления в метафазе с помощью клеточного яда колхицина, приготовлении препаратов метафазных хромосом и их изучении. Используя этот метод, Дж. Тийо и А. Леван в 1956 г. установили, что кариотип человека включает 46 хромосом.

В 1969 г. Т. Касперсоном был разработан метод дифференциального окрашивания хромосом, который позволил точно идентифицировать

хромосомы по характеру распределения в них окрашиваемых сегментов. В основе структурно-функциональной линейной дифференцированности интерфазных хромосом лежит разнородность ДНК в разных участках по длине хромосомы. С помощью этого метода выявляются аномалии числа хромосом (анеуплоидия), хромосомные перестройки, транслокации, явления полиплоидии. Из анеуплоидий можно определить наличие лишних X- и Y- хромосом, трисомий по 13, 18, 21 аутосомам и др. Можно определить делеции отдельных хромосом. Чаще всего встречаются делеции 5-й (синдром «кошачьего крика»), 18-й (нарушение формирования скелета, умственная отсталость) и X-хромосомы. Делеция короткого плеча X-хромосомы трактуется как частичная моносомия по X-хромосоме. Из транслокаций наиболее часто встречается транслокация 21 хромосомы на 15-ю или 13-ю, 14-ю у женщин и на 22-ю у мужчин.

Если нарушения касаются половых хромосом, то диагностика наследственных заболеваний упрощается. Определяется половой хроматин в соматических клетках, чаще всего в буккальном эпителии – клетках слизистой внутренней поверхности щеки (рис. 10.3). Половой X-хроматин (тельце Барра) – это спирализованная X-хромосома, которая инактивируется у женского организма на 16 сутки эмбрионального развития и представляет собой хроматиновую глыбку округлой или треугольной формы по периферии ядерной мембраны. Выявляется X-хроматин при окрашивании ядерным красителем ацетоорсеином. В норме у женщин число хроматин-положительных ядер 20-40%, у мужчин – 1-3%. Подсчет числа X-хромосом по половому хроматину проводится следующим образом: количество телец Барра плюс единица. Например: 1. У женщины определяется одно тельце Барра, значит количество X-хромосом будет XX (1+1); у женщины телец Барра нет, значит количество X-хромосом равно XO (0+1); у мужчины телец Барра нет, набор половых хромосом XY (0+1) и т.д.

В соматических клетках (буккальном эпителии) можно определить и Y-хроматин. Окрашивание проводится акрихином с последующей микроскопией в ультрафиолетовом свете. Y-хроматин представляет собой интенсивно светящийся хромоцентр, расположенный в любой точке ядра, чаще всего вблизи ядрышка. В норме у лиц мужского пола 20-90% ядер содержат Y-хроматин.

Экспресс-методы определения полового хроматина используются для диагностики наследственных заболеваний, связанных с изменением числа половых хромосом, определения пола при гермафродитизме, транссексуализме и в криминалистике.

10.1.3. ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Метод основан на данных демографической статистики и базируется на математической обработке данных о частоте встречаемости тех или иных признаков, распределении генных и хромосомных аномалий в человеческих популяциях. Используя закон Харди-Вайнберга, можно рассчитать частоту гетерозиготного носительства патологического гена в человеческих популяциях (см. §17.1).

Например: частота встречаемости (q^2) альбинизма (а) в Европе составляет 1:20000, т.е. q^2aa = 1:20000. Отсюда, $q = \sqrt{1:20000} = 1/141$.

Поскольку $p + q = 1$, то значит $p = 1 - q = 1 - 1/141 = 140/141$, а частота гетерозигот $2pqAa = 2 \cdot 140/141 \cdot 1/141 = 1/70$.

Таким образом частота гетерозиготного носительства гена альбинизма у жителей Европы 1:70.

Данные популяционно-статистического метода используются в практическом здравоохранении для расчета коечного фонда, количества необходимых специалистов, лекарств для лечения, выделения финансов при организации лечебно-профилактической помощи людям с наследственными заболеваниями.

10.1.4. БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Близнецами называют одновременно родившихся особей у однопл одных животных (лошадь, крупный рогатый скот) и человека. Близнецы, родившиеся из одного оплодотворенного яйца, называются монозиготными, а из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных разными сперматозоидами, – дизиготными или неидентичными (рис. 10.4). Разнояйцевые близнецы могут быть одного или разного пола. У человека чаще всего встречаются двойни, реже – тройни, еще реже – четверни и пятерни. Близнецы у человека появляются приблизительно в 1% всех рождений (1:86 – 1:88). Около 1% из них – однояйцевые. Частота рождения моно- и дизиготных близнецов в разных этнических группах отличается. Так, у монголоидов более 60% близнецов – монозиготы, тогда как у других рас – около 30%.

При ультразвуковом обследовании многоплодную беременность можно определить уже на 5-й неделе, когда эмбрион не больше 1 см. Частота многоплодных беременностей составляет около 5%. Однако более чем в 75% случаев один из близнецовых зародышей погибает на 6-12 неделе беременности. Многоплодность передается как по материнской, так и отцовской линиям.

Причины образования однояйцевых близнецов у человека не известны. В основе лежит процесс многократного деления зиготы. Это было подтверждено на примере рождения пятерых дочерей в семье



Рис. 10.4. Дизиготные неидентичные близнецы (брат - альбинос, сестра - пигментирована) (по S. Sinott, L. Dunn, Th. Dobzhansky, 1958).

Диони (1934, Канада). Предложена была такая схема: родительская зигота разделилась на две дочерние, которые в свою очередь подверглись еще одному делению, и одна из внучатых зигот разделилась еще пополам. Различать однояйцевых и двуяйцевых близнецов у человека бывает трудно. Одним из критериев считается изучение околоплодных оболочек. Если у двух близнецов общий хорион, то эти близнецы почти всегда монозиготные. Если у близнецов раздельные хорионы и амнионы, то близнецы могут быть как дизиготными, так и монозиготными (рис. 10.5). Отпечатки пальцев большей частью у однояйцевых близнецов похожи, чего не наблюдается у двуяйцевых близнецов. Биотоки мозга однояйцевых близнецов различаются не больше, чем повторные изменения у того же индивидуума, тогда как у двуяйцевых близнецов наблюдаются существенные различия. Между однояйцевыми близнецами возможна трансплантация органов и

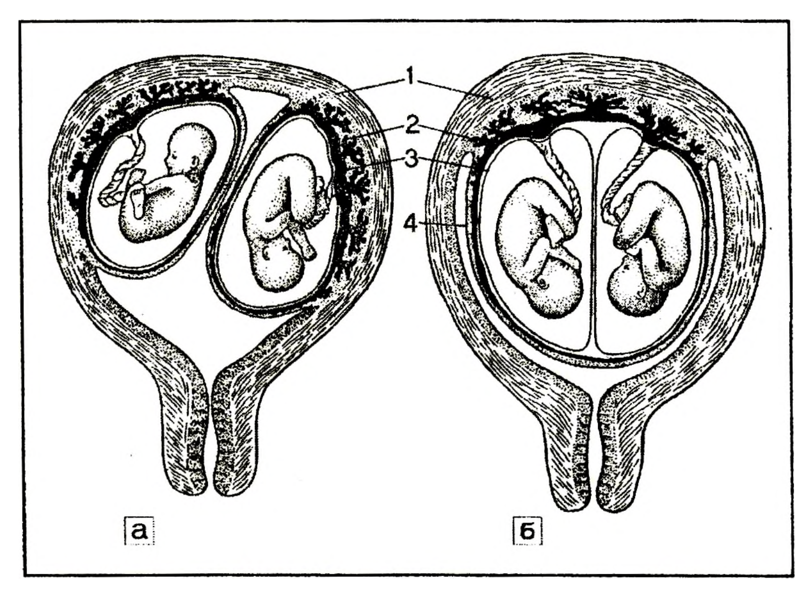


Рис. 10.5. Близнецы:
а - разнояйцевые с независимыми оболочками; б - однояйцевые с единой плацентой; 1 - стенка матки; 2 - ворсинки хориона; 3 - амнион; 4 - гладкий хорион (по E.L. Potter, 1948).

тканей, тогда как у двуяйцевых близнецов она почти всегда бывает невозможной.

Идею *близнецового метода* сформулировал Ф. Гальтон (1876), а обоснования метода сделал Г. Сименс (1924). Этот метод основывается на изучении признаков у однополых близнецов, изменяющихся под влиянием условий жизни.

При генетических исследованиях на близнецах необходимо сравнительно изучать оба типа близнецов. Только так можно оценить как влияние разных условий среды на одинаковые генотипы, так и проявление разных генотипов в одинаковых условиях среды. Если изучаемый признак проявляется у обоих близнецов пары, это называется *конкордантностью*, если же только у одного из них – *дискордантностью*. Сравнение степени конкордантности у двух групп близнецов позволяет судить об относительном вкладе наследственности и среды в конкретные формы патологии. В работе врача этот метод не применяется, но необходимо помнить о конкордантности заболеваний у близнецов, особенно у идентичных, об их предрасположенности к различным болезням.

Близнецовый метод базируется на сравнительном изучении признаков близнецов. Он позволяет уточнить перечень наследственных болезней, болезней с наследственной предрасположенностью, определить роль наследственных и средовых факторов в проявлении болезни, для чего пользуются коэффициентами наследственности (Н) и влияния среды (Е), вычисляемыми по формуле Хольцингера:

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}} 100; \; E = 100 - H,$$

где C_{MZ} – процент конкордантных пар монозиготных близнецов; C_{DZ} – процент конкордантных пар в группе дизиготных близнецов.

При помощи близнецового метода можно изучить: роль наследственности и среды в формировании физиологических и патологических особенностей организма; конкретные факторы, усиливающие или ослабляющие влияние внешней среды; корреляцию признаков и функций.

10.1.5. ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЙ МЕТОД

Дерматоглифика – раздел генетики, изучающий наследственную обусловленность рисунков на коже кончиков пальцев, ладоней и подошв человека. Ф. Гальтон, еще в 1892 г., предложил метод изучения кожных гребешковых узоров пальцев и ладоней, а также сгибательных ладонных борозд (рис. 10.6). Рисунки кожных узоров строго индивидуальны и наследственно обусловлены. Процесс образования папиллярного рельефа пальцев, ладоней и стоп происходит в течение 3-6 месяцев внутриутробного развития. В основе формирования папиллярного рельефа лежит совокупность эпидермально-дермальной дифференцировки, движения и роста клеточных комплексов. Механизм гребнеобразования связан с морфогенетическими взаимоотношениями между эпидермисом и подлежащей тканью.

В процессе формирования гребней на коже выделяют три этапа. Первый (подготовительный на 8-10 неделе беременности): происходит накопление индукторов и репрессоров для «запуска» генов, детерминирующих гребнеобразование и формирование папиллярных рисунков; второй (10-24 недели беременности) – наблюдается генетически обусловленное формирование гребней и папиллярных узоров; третий (с 24 недели до момента рождения) – происходит формирование кожи как тактильного органа. Гены, детерминирующие формирование типов узоров на подушечках пальцев, участвуют в регуляции

насыщения жидкостью эпидермиса и дермы. Ген А обусловливает появление дуг на пальцевой подушечке с набухшим утолщенным эпидермисом; ген W – завитков на подушечке со значительным вздутием; ген L – петель на подушечках с направленным размещением жидкости. Установлено, что частота встречаемости ульнарных петель наиболее высока на 4 и 5 пальцах, радиальных петель – на 3 пальце. На 4 и 5 пальцах радиальные петли у людей без врожденной патологии отсутствуют. Завитки (W) чаще встречаются на 1 и 4, дуги (А) – на 2 и 3 пальцах. Дуги встречаются редко. На левой руке чаще бывают дуги и петли ульнарные, на правой – завитки и петли радиальные. Согласно данным литературы у женщин частота петлевых и дуговых узоров выше, чем у мужчин, а завитковых, наоборот, ниже.

Дерматоглифика может применяться для диагностики врожденных пороков развития. Установление связи того или иного порока с

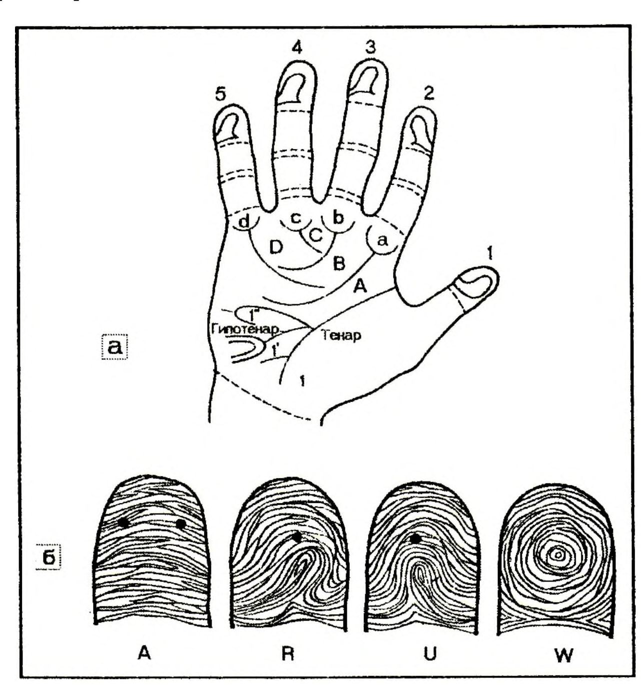


Рис. 10. 6. Кожные складки ладони (а) и папиллярные кожные узоры (б) человека:

A - дуги; R - петля, открытая в радиальную сторону; U - петля, открытая в ульнарную сторону; W - завиток (по Г.Д. Бердышеву, И.Ф. Криворучко, 1979).

изменениями дерматоглифики косвенно свидетельствует об участии наследственного фактора в происхождении конкретного порока. Некоторые синдромы: трисомии 13, 18, 21, частичная трисомия 9 р. Сопровождаются характерными изменениями дерматоглифики, анализ которой может использоваться для дифференциальной диагностики (Лазюк Г.И., 1991). Отмечаются характерные изменения не только рисунков пальцев и ладоней, но и характера основных сгибательных борозд на коже ладоней. Они наблюдаются при синдромах Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера. Описаны характерные изменения рисунков пальцев и ладоней, сгибательных борозд на коже ладоней при шизофрении, миастении и других заболеваниях.

Метод дерматоглифики давно и широко применяется в криминалистике.

10.1.6. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Эти методы основаны на изучении антигенного состава клеток и жидкостей организма человека – крови, слюны, желудочного сока и т.п. Чаще всего используются антигены эритроцитов, лейкоцитов, а также белков крови. Различные виды антигенов эритроцитов образуют системы групп крови – AB0, Rh-фактор, MN, Luis, Luteran, Daffi. Знание особенностей иммуногенетики крови важно при переливании крови между людьми разных групп крови. Установлена известная корреляция между группами крови и рядом заболеваний: рак желудка чаще встречается у людей с группой крови А, язва желудка – с группой крови О и т.д.

Как показали К. Ландштейнер и И. Левин (1940), у 85% европейцев имеется эритроцитарный антиген, общий с обезьянами макакус-резус, что привело к открытию новой группы крови – резус (Rh). Резус-фактор наследуется доминантно. В гомозиготном рецессивном состоянии 15% европейцев резус-отрицательные. Различие людей по резус-фактору может привести к опасному обменному взаимодействию между матерью и плодом в период эмбрионального развития. При гомозиготности матери по рецессивному и гомозиготности отца по доминантному аллелям эмбрион наследует резус-фактор по отцу (рис. 10.7). При первой беременности резус-положительный антиген проникает через плаценту в кровоток матери и вызывает в крови образование антител на резус-антиген. Но эмбрион при первой беременности не испытывает вредного влияния этих антител, и ребенок рождается здоровым. При второй беременности резус-антигены матери могут попасть в кровоток резус-положительного плода и прое-

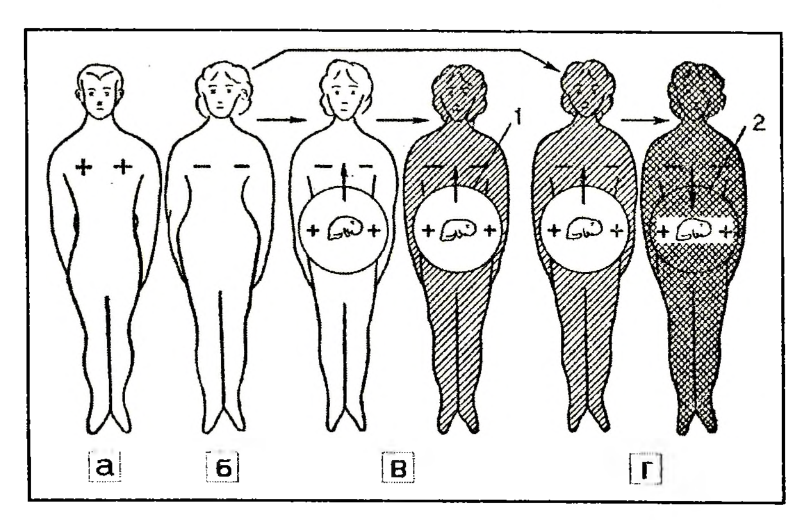


Рис. 10.7. Наследование Rh-фактора у человека и болезнь крови у новорожденных:

а - отец носитель Rh-фактора (Rh^+); б - мать резус-отрицательная (Rh^-); в - первая беременность, Rh^+ антиген вызывает образование резус-антител, ребенок может родиться нормальным (косая штриховка - 1); г - вторая беременность, эритробластоз, плод гибнет (2) (по Н.П. Дубинину, 1976).

агировать с эритроцитами плода, в результате чего у ребенка развивается гемолитическое заболевание. При повторных беременностях количество антител на резус-антигены матери резко возрастает, и плод погибает в утробе матери.

10.1.7. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Вследствие малодетности современных семей, генеалогический метод не всегда может быть успешно применен. Поэтому для диагностики наследственных заболеваний широко применяются биохимические методы, основанные на определении различных химических соединений или активности ферментов, катализирующих отдельные реакции разных звеньев углеводного, белкового, жирового и других обменов.

Биохимические методы применяются для диагностики наследственных заболеваний обмена веществ, обусловленных генными мутациями. Наследственные дефекты обмена веществ диагностируются на трех уровнях проявления действия гена: молекулярном (определение структуры белка или его количества); клеточном (определе-

ние дефектных ферментов) и организменном (обнаружение промежуточных метаболитов во внеклеточных жидкостях). Биохимическими методами диагностируются гемоглобинопатии, болезни нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, алкаптонурия), углеводов (сахарный диабет, галактоземия, фруктозурия), липидов (амавротическая идиотия, гиперхолистеринемия), меди (болезнь Коновалова-Вильсона), железа (гемохроматозы) и т.д.

Некоторые биохимические нарушения у новорожденных можно определить при применении *микробиологического ингибиторного теста Гатри*. На диски фильтровальной бумаги из пятки новорожденного берут каплю крови и помещают их на культуру бактерий B. subtillis, которую выращивают на питательной среде, содержащей антиметаболит искомой аминокислоты (например, фенилаланина). Антиметаболит должен тормозить рост микробов. Если в крови новорожденного имеется большое количество фенилаланина, то антиметаболит разрушается и бактерии начинают бурно расти. Меняя антиметаболиты, можно диагностировать наличие в крови определенных углеводов и аминокислот (галактозы, фруктозы, гистидина, лейцина, и др.).

10.1.8. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Онтогенетический метод направлен на изучение закономерностей проявления признаков в процессе развития. У человека выделяют антенатальный период (развитие до рождения) и постнатальный. Последний подразделяют на морфогенетический и постморфогенетический. В фазе морфогенеза заканчивается формирование коры головного мозга, многих систем органов. Постепенно формируется психика ребенка, его иммунологическая система. В морфогенетическом периоде активность генов может проявляться по двум типам: включение и выключение генов; усиление и ослабление действия генов. В постморфогенетическом периоде формируются вторичные половые признаки, происходит лишь небольшое включение отдельных генов (генов, определяющих формирование вторичных половых признаков, развитие некоторых наследственных заболеваний). Более значительна репрессия генов, ответственных за синтез меланина, регулирующих обмен соединительной ткани, за выработку гаммаглобулинов и др. Репрессия осуществляется на уровне транскрипции, трансляции. Однако ведущим на этом этапе является усиление и ослабление действия генов. Может меняться проявление генов в гетерозиготном состоянии. Например, ген фенилкетонурии в гетерозиготном состоянии изменяет психику человека. Может возрастать значение рецессивных генов. С

этими процессами связано старение организма. У мужчин меняется тембр голоса, форма тела, меняется психика (становятся впечатлительными, могут плакать). У женщин меняется фигура, характер.

Некоторые наследственные болезни проявляются не только у гомозигот, но в стертой форме и у гетерозигот. Поэтому, в настоящее время усиленно разрабатываются методы выявления гетерозиготных носителей наследственных аномалий. Так, гетерозиготный носитель гена фенилкетонурии может быть определен введением в кровь фенилаланина и последующим определением его уровня в плазме крови. В норме, т.е. у гомозигот по доминантной аллели, уровень фенилаланина при введении экзогенной аминокислоты не изменяется. У гетерозигот по данной аллели, внешне здоровые люди обнаруживают повышенное содержание в крови фенилаланина. Очень часто гетерозиготы занимают промежуточное положение по активности ферментов. Сейчас разработаны тесты для определения гетерозиготного носительства для более чем 40 наследственных болезней, определяемых рецессивными аллелями. Диагностика гетерозиготного носительства в онтогенезе важна для своевременного проведения медикаментозного лечения, а также для определения вероятного риска иметь больного ребенка при наследственном неблагополучии семей. Диагностика гетерозиготного состояния у родителей больных детей, а также у их братьев и сестер является необходимой при определении прогноза потомства для рецессивных и Х-сцепленных заболеваний. Выявление гетерозиготного носительства может осуществляться несколькими путями. Во-первых, в некоторых случаях помогает подробное изучение микросимптомов заболевания. Например, носительство гена анофтальмии проявляется уменьшенным размером глазных яблок; гетерозиготы при мышечной дистрофии Дюшена имеют повышенное содержание в крови креатинфосфокиназы. Во-вторых, в ряде случаев гетерозиготное носительство мутантного гена может быть установлено с помощью нагрузочных тестов. Так, у гетерозигот по фенилкетонурии после нагрузки фенилаланином обнаруживается повышенное его содержание в крови. Нагрузка жиром позволяет выявить гетерозиготность по эссенциальной гиперлипемии, сахарами – по дисахаридазной недостаточности. В-третьих, гетерозиготное носительство некоторых генов можно выявить с помощью микроскопического исследования клеток крови и тканей. Так, при гетерозиготном состоянии при липидозах обнаруживаются пенистые липидо-содержащие клетки, при гликогенозах – скопления гликогена, при мукополисахаридозах – метахроматические зерна, содержащие мукополисахариды. В-четвертых, гетерозиготное

носительство мутантного гена может быть распознано с помощью прямого определения активности фермента, пострадавшего в результате мутации. Это возможно при гемофилии, галактоземии, недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и др.

Онтогенетический метод используется также для выяснения механизма развития наследственных заболеваний в онтогенезе, что очень важно для их лечения и профилактики. Метод базируется на биохимических, иммунологических и цитогенетических методах. В частности, своевременно можно диагностировать на ранних стадиях постнатального онтогенеза фенилкетонурию, галактоземию, витамин-Д – резистентный рахит и другие наследственные заболевания, на более поздних – алкаптонурию, сахарный диабет, подагру и др.

10.1.9. МЕТОДЫ ГЕНЕТИКИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Эти методы основаны на том, что генетические исследования ведутся не на уровне целостного организма, а на уровне отдельных клеток. Поэтому их называют еще клеточной генетикой. Современные методы культивирования клеток человека вне организма позволяют получать в неограниченном количестве потомство от одной клетки (метод клонирования). В итоге можно получить первичные продукты гена в более чистом виде, чем в организме, где они сразу взаимодействуют с продуктами многих генов. Это дает возможность изучать их наследственную обусловленность, взаимодействие с другими соединениями, механизмы действия и т.д. Установлено, что соматические клетки в культуре могут объединяться, причем это возможно как для клеток разных индивидов, так и для одного и того же индивида (метод гибридизации). Ядра клеток после митоза сливаются, и гибриды обладают свойствами обеих исходных клеток, на них можно изучать наследственную передачу иммунологических, биохимических, цитологических и других признаков.

Методы генетики соматических клеток основаны на изучении наследственного материала в клонах клеток определенных тканей, выращенных на питательной среде вне организма. Преимущество этого метода заключается в том, что в моноклонах можно получить гены в чистом виде. Кроме того, на находящихся в культуре клетках можно провести цитогенетический, биохимический и иммунологический анализы. Этим методом можно получить клетки-гибриды, в которых совмещаются геномы разных соматических клеток одного вида, клеток разных особей одного вида или организмов разных видов. В этом случае можно провести анализ сцепления и локализации генов; изучить первичные продукты активности отдельных генов; вскрыть ме-

ханизмы взаимодействия генов и пути регуляции генной активности; изучить генные мутации. Применение методов клеточной генетики расширило современные представления о локализации генов в хромосомах человека, о взаимодействии продуктов разных генов и т.д.

10.1.10. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Молекулярно-генетические методы позволяют описывать изменения в структуре и функциях нуклеиновых кислот. Сюда относятся методы выделения и синтеза генов, изучение функции генов in vitro, введение генов в другие клетки. Овладение этими методами резко увеличило возможности изучения наследственности человека и природы наследственных болезней. С помощью методов генетической инженерии возможно получение первичных генных продуктов на основе человеческих генов. Эти факты позволяют ставить вопрос о терапии наследственных болезней, обусловленных дефицитом нормального продукта гена в человеческом организме.

Разработка методов обратной транскрипции ДНК на молекулах иРНК определенных белков с последующим клонированием этих ДНК привела к появлению ДНК-зондов. Использование таких зондов для гибридизации с ДНК-клеток пациента позволяет локализовать неблагоприятную генную мутацию.

Метод клонирования ДНК позволяет изолировать отдельные гены или их части, создавать неограниченное количество их копий, транскрибировать и транслировать изолированные гены, что стало возможным благодаря открытию специфических рестриктаз и полимеразной цепной реакции. Рестриктазы определяют специфическую нуклеотидную последовательность в двухцепочечной ДНК и разрезают ее в нужном сайте. Специфические рестриктазы распознают и разрезают ДНК в разных сайтах.

Метод гибридизации нуклеиновых кислот позволяет обнаружить единственный ген. Участки двухцепочечной ДНК денатурируют и получают одноцепочечные фрагменты. Далее денатурированную ДНК инкубируют при условиях прохождения гибридизации – взаимного распознавания двух комплементарных нитей посредством спаривания азотистых оснований. Для идентификации порядка нуклеотидов в качестве зонда используют одну радиоактивную нить ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. Гомологичные последовательности можно идентифицировать как полностью, так и частично. Различные модификации этого метода позволяют в клинике анализировать очень малые количества ДНК, взятые у больного.

10.1.11 МЕТОДЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО И МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Биологическое моделирование – метод изучения наследственных заболеваний человека при использовании мутантных линий животных со сходными генетическими нарушениями. Теоретическую основу биологического моделирования в генетике человека дает закон гомологичных рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова, согласно которому генетически близкие виды и роды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости. Например, у собак встречается гемофилия, у мышей – незаращение губы и неба, у хомяков и крыс – сахарный диабет, ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Мутантные линии животных не дают точной картины наследственных болезней человека, но даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет изучить механизмы первичного отклонения от нормы. Метод биологического моделирования применяется в основном для изучения мутагенного и тератогенного действия новых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями.

Математическое моделирование – метод создания и изучения математических моделей для расчета частот генов в популяциях при различных воздействиях и изменениях окружающей среды. Математические методы широко применяются в тех случаях, когда невозможно использование экспериментальных методов.

10.2. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пренатальная диагностика направлена на решение биологических и этических проблем до рождения ребенка с целью предупреждения рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению путем прерывания беременности с согласия женщины. Пренатальной диагностикой можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, ферментопатий. Часть из них можно установить практически в любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть – после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть – только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

Показаниями для пренатальной диагностики считают: наличие в семье наследственного заболевания; возраст женщины 35 лет и старше, мужчины 45 лет и старше; наличие в анамнезе у беременных спонтанных абортов в ранние сроки беременности, мертворождений неясного генеза, детей с множественными пороками развития и с

хромосомной патологией; наличие структурных перестроек хромосом (транслокаций и инверсий) у одного из родителей; гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Применяют непрямые и прямые методы пренатальной диагностики. При непрямых методах акушерско-гинекологическими методами обследуют беременную, исследуют сыворотку ее крови на альфа-фетопротеин. При прямых методах исследуют плод. К прямым неинвазивным (без хирургического вмешательства) методам относится ультрасонография (ультразвуковое исследование). К прямым инвазивным (с нарушением целостной тканей) – биопсия ворсин хориона и амниоцентез.

Определение альфа-фетопротеина проводят радиоиммунными методами в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины. Высокое содержание альфа-фетопротеина позволяет диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода - открытые дефекты невральной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи и др. При хромосомных болезнях концентрация альфа-фетопротеина снижается. Альфа-фетопротеин обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности (1,5 мкг/мл); наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12-14-й неделе беременности (около 30 мкг/мл), затем она резко снижается и на 20-й неделе составляет лишь 10 мкг/мл. Повышение альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери указывает на развитие пороках у плода.

Ультрасонография (эхография, ультразвуковое исследование) - это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек. По общему мнению, метод безопасен, поэтому продолжительность исследования не ограничена и в случае необходимости его можно применять повторно. Ультразвук не проникает через костную ткань и полые органы, заполненные воздухом. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели – его самого. К концу 6-й недели беременности можно зарегистрировать сердечную деятельность эмбриона. В первые два месяца беременности ультразвуковое исследование еще не выявляет аномалий развития плода, но может определить его жизнеспособность. С 12-й недели диагностическое значение для определения хромосомной патологии плода имеет измерение "шейной складки" или NT (скопление жидкости на задней поверхности шеи между тканями покрывающими позвоночник и кожей). При применении компьютерных программ по длине "шейной складки" можно рассчи-

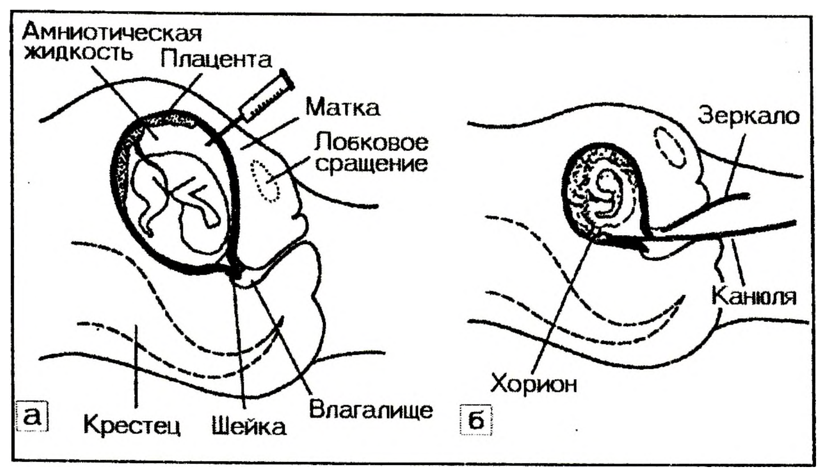


Рис. 10.8. Пренатальная диагностика наследственных болезней:
а - амниоцентез; б - трансцервикальная биопсия ворсин хориона (по Ф. Фогель, А. Мотульски, 1990).

тать вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна. Во 2-м триместре возможности ультразвуковой диагностики значительно возрастают. На 12-20-й неделе беременности уже возможна диагностика близнецовой беременности, локализации плаценты, анэнцефалии, дефектов костной системы и закрытия невральной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта.

Показанием для инвазивной пренатальной диагностики принимают вероятность рождения больного ребенка 1:360 и выше.

Биопсия ворсин хорион проводится на 6-7 неделе и исключает вмешательство в околоплодное пространство. Материалом для исследования служат кусочки хориона, взятые при ультразвуковом контроле трансабдоминальным доступом или через цервикальный канал матки беременной женщины трансцервикально (рис. 10.8.б). Биопсия ворсин хорион проводится в асептических условиях с использованием ультразвукового исследования, трансцервикально 1,6 мм пластиковым катетером через цервикальный канал, трансабдоминально специальной спинальной иглой через переднюю брюшную стенку. Аспирация ворсин хориона проводится в предварительно наполненный физиологическим раствором (20-30 мл) шприц. Полученный материал исследуют биохимическими и цитогенетическими методами.

Амниоцентез проводят на 14-16 неделе беременности, когда количество амниотической жидкости уже достаточно велико, чтобы уменьшение ее объема на 15-20 мл оказалось несущественным для плода и когда еще не поздно прервать беременность (рис. 10.8.а). Полученные околоплодные воды центрифугируют и в зависимости от цели исследования используют либо надосадочную жидкость для биохимических, иммунологических методов, либо клеточную суспензию для цитогенетических методов. В настоящее время с помощью амниоцентеза можно определить пол плода, что важно при Х-сцепленных заболеваниях, диагностировать все хромосомные болезни, более 60 наследственных болезней обмена веществ, несовместимость матери и плода по эритроцитарным антигенам, гемоглобинопатии, эритроцитарные энзимопатии, иммунодефицитные состояния.

При неблагоприятном, подтвержденным методами пренатальной диагностики, прогнозе рождения ребенка с наследственной или морфологической патологией женщине рекомендуют прервать беременность.

10.3. ЗНАЧЕНИЕ АНТРОПОГЕНЕТИКИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Значение антропогенетики для медицины огромно, ибо она обеспечивает медицинскую генетику методами диагностики наследственных болезней. Генетика предельно важна не только для понимания общих закономерностей развития организмов и их эволюции. Генетика важна также для решения многих медицинских вопросов. Так, по расчетам ученых, на 7 млрд. человек, населяющих Землю, свыше 10 млн. человек в каждом поколении могут быть поражены различными наследственными болезнями, к числу которых относят ряд тяжелых заболеваний нервной системы (шизофрения, эпилепсия), эндокринной системы (кретинизм), крови (гемофилия), обмена веществ (фенилкетонурия, альбинизм) и т.д. Познание причин этих заболеваний, их ранняя диагностика позволяет более успешно разрабатывать методы предупреждения их развития и способы лечения. На основе достижений в области антропогенетики в практическом здравоохранении возникли специальные учреждения – медико-генетические консультации, которые помогают врачу вести раннюю диагностику, лечение и профилактику наследственных болезней.

ГЛАВА XI. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

11.1. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время увеличивается роль болезней с наследственной этиологией. Зарегистрировано свыше 3000 заболеваний, в этиологии которых ведущая роль отводится наследственному фактору. Каждый год в мире рождается около 1,5 млн. детей с наследственными болезнями. Почти 10% из них погибает в первый год жизни. В странах с развитым здравоохранением дети с наследственной патологией в больницах общего профиля составляют 15-20%. В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с наследственной и врожденной патологиями. Умершие из них в перинатальном периоде и в детском возрасте составляют 30 % младенческой смертности.

В зависимости от характера повреждения генотипа ядра и цитоплазмы все наследственные болезни можно разделить на генные, хромосомные и цитоплазматические.

С учетом повреждения систем органов и симптоматики наследственные болезни делят на заболевания опорно-двигательного аппарата, нервные, психические, глазные и т.д.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Генные болезни обмена веществ	Хромосомные болезни	Цитоплазматические болезни
1. Аминокислотного. 2. Липидного. 3. Углеводного. 4. Стероидного. 5. Пуринового. 6. Свертывающей системы крови. 7. Гемоглобинопатии. 8. Обмена металлов.	1. Обусловленные изменением числа и структуры половых хромосом. 2. Обусловленные изменением числа и структуры аутосом.	1.Некоторые миопатии. 2.Анэнцефалия 3.Повреждения скелета (спина бифида, остеит Олбрайта и др.).

11.2. ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

В норме гены контролируют отдельные этапы обмена. Мутация гена может привести к уменьшению активности контролируемого им фермента или к полной его блокаде. Известно много болезней, обусловленных каким-либо дефектом обмена. Эта группа заболеваний получила название наследственных болезней обмена веществ. При полной блокаде метаболизма в органах и тканях организма происходит накопление неметаболизированного вещества, которое влияет отрицательно на их нормальное функционирование. Такой механизм наблюдается при галактоземии, фенилкетонурии, алкаптонурии. С другой стороны, отсутствие конечного метаболита вызывает ряд врожденных дефектов в виде наследственного кретинизма, адреногенитального синдрома и др. Патологический процесс может быть вызван нарушением выделения продуктов обмена почечными канальцами или же нарушением обратного всасывания (цистиноз). С учетом нарушенного обмена выделяют различные виды наследственных болезней обмена веществ.

Болезни аминокислотного обмена. Классическим примером таких заболеваний является нарушение обмена фенилаланина (рис. 11.1).

Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы, превращающего фенилаланин в тирозин, что блокирует этот путь обмена и усиливает превращение фенилаланина в фенилпировиноградную кислоту, выделяющуюся с мочой. Встречается в Европе с частотой 1:10000. Заболевание выражается у новорожденных в повышенной возбудимости, судорожных эпилептиформных припадках, микроцефалии, уменьшении пигментации кожных покровов,

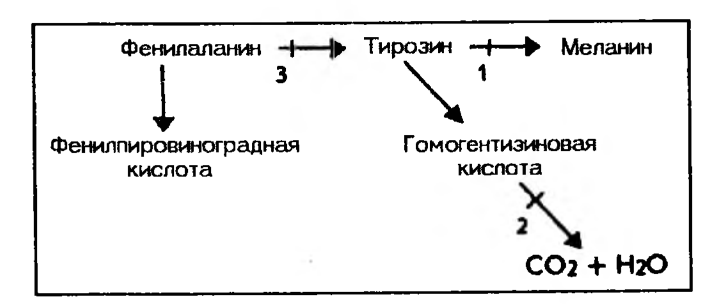


Рис. 11.1. Схема фенилаланинтирозинового обмена у человека:
1-3 - места блокирования биохимических реакций при мутациях; 1 - альбинизм; 2 - алкаптонурия; 3 - фенилкетонурия (по М.Е. Лобашову, 1967).

волос, радужной оболочки глаз. Младенец с этим наследственным дефектом в условиях обычного, нормального питания уже через несколько месяцев выявляет признаки тяжелого поражения центральной нервной системы, а в дальнейшем оказывается необратимо слабоумным. Однако своевременный перевод младенца на специальную диету, лишенную фенилаланина, обеспечивает ему нормальное развитие. Для диагностики фенилкетонурии применяется тест с 10% раствором хлорида железа ($FeCl_3$), при добавлении которого в мочу появляется зеленое окрашивание. Для экспресс-диагностики микропедиатры применяют индикаторные бумажки (фенистикс, риофан), пропитанные раствором хлорида железа, микробиологический ингибиторный тест Гатри.

Общий альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной неспособностью меланоцитов образовывать меланин вследствие недостатка активности тирозиназы. Заболевание проявляется отсутствием меланина в луковицах волос, коже и клетках эпителия сетчатки. Просвечивание кровеносных сосудов обусловливает красноглазие. Встречается с частотой 1 : 20000.

Алкаптонурия – рецессивная аномалия, имеющая частоту порядка $3\text{-}5 \times 10^{-6}$. Обусловлена снижением или полным отсутствием активности фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты. Проявляется окрашиванием хрящевых тканей (охронозом) и наступающим в старости артритом. Диагностическое значение имеет быстрое потемнение подщелоченной мочи вследствие окисления гомогентизиновой кислоты, а также появление красно-оранжевого окрашивания при добавлении реактива Милона, содержащего ионы ртути, чем подтверждается наличие в моче тирозина.

Болезни липидного обмена. К группе наследственных болезней относят семейные липидозы, характеризующиеся повышенным содержанием липидов в крови, и семейные липидозы, сопровождающиеся внутриклеточным накоплением сфинголипидов. К первой группе относят эссенциальную семейную гиперлипемию и эссенциальную семейную гиперхолестеринемию. Ко второй группе относят ганглиозидозы (инфантильная амавротическая семейная идиотия Тэй-Сакса и др.), сфингомиелиноз (болезнь Нимана-Пика), цереброзидозы (болезнь Гоше).

Эссенциальная семейная гиперлипемия характеризуется повышенным содержанием в крови глицеридов и хиломикронов, а также дисперсных липопротеинов, в особенности после принятия пищи с повышенным содержанием жира. Первым указанием, вызывающим предположение о наследственной, семейной гиперлипемии, является

мутность надэритроцитной плазмы при постановке СОЭ. Важными дополнительными признаками являются ксантомы, острые абдоминальные кризы с тахикардией, рвотой и явлениями «острого живота». Эти явления нередко приводили к совершенно ненужным лапаротомиям, тогда как надлежащая терапия заключается в диете, в сведении до минимума (30-60 г. в день) содержания жира в пище. Синдром, по-видимому, вызывается различными механизмами, среди которых выделяется блокада обмена глицеридов и замедленное выведение хиломикронов из плазмы. Возможно, что в большинстве случаев имеет место доминантное наследование.

Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия характеризуется стойким аномально высоким содержанием холестерина и фосфолипидов в крови при длительно выраженной гиперхолестеринемии. Часто развиваются ксантомы кожи и сухожилий, сильно ускоряется развитие атеросклероза. Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия наследуется по неполно доминантному типу, частота гетерозигот по гену заболевания составляет 1 : 500. Пока единственно реальная форма лечения – умеренное питание с малым количеством веществ, богатых насыщенными жирными кислотами. Вместо жира, молока, яиц следует употреблять кукурузное, хлопковое, арахисовое масло или рыбий жир.

Инфантильная амавротическая идиотия выделена в особую наследственную нозологическую единицу в результате описания в 1881 г. Е.Тэй вишнево-красного пятна в глазном дне у больных детей и описания в 1896 г. Л. Саксом подробной картины болезни, которая характеризуется прогрессирующей потерей зрения (до полной слепоты), параличами и деменцией (приобретенное слабоумие) вследствие изменений головного мозга, паренхиматозных организмов (печень, почки), кожи и сетчатой оболочкой глаза. Болезнь обычно обнаруживается в возрасте 4-6 месяцев или несколько позже и заканчивается летально через два года. Болезнь вызвана дефектом фермента, участвующего в обмене ганглиозидов в клетках ганглиев. Избыточное заполнение липидами (ганглиозидами) приводит к гибели клеток и к поглощению липидов клетками глии, пролиферирующими и приобретающими пенообразное строение. Встречается с частотой 1 : 300000 рождений, но особенно часто отмечается среди евреев-ашкенази (1 : 3600).

Болезни углеводного обмена. К наследственным болезням углеводного обмена относятся сахарный диабет, пентозурия, фруктозурия, гликогенозы, галактоземия, гипербилирубенемии.

Сахарный диабет – аутосомно-рецессивное заболевание, ха-

рактеризующееся повышением содержания сахара в крови. Аномальный ген очень широко распространен (около 4-5% гомозигот). Общая частота заболеваемости составляет около 1,2-1,3%, тогда как гликозурия обнаруживается у 2,7% населения.

Ранний диабет развивается у новорожденных при недостаточном образовании инсулина бета-клетками островков Лангерганса, его симптомы могут полностью исчезать при введении инсулина. Большинство признаков раннего диабета обусловливается вторичными последствиями пониженного использования глюкозы некоторыми тканями, в частности, жировой и мышечной.

Поздно развивающийся диабет обычно сочетается с тучностью и атеросклерозом; он успешно лечится препаратами сульфанилмочевины. Диагностика заболевания основывается на определении содержания глюкозы в крови, моче, активности инсулина.

Болезни стероидного обмена. Представлены адреногенитальным синдромом, который считается аутосомно-рецессивным заболеванием. Вероятность его проявления составляет 1:5000 – 1:67000, тогда как частота гетерозигот не превышает 1:35 – 1:128. Заболевание проявляется у девочек в форме псевдогермафродитизма, а у мальчиков – преждевременным половым созреванием (вирилизацией). В большинстве случаев синдром обусловлен врожденной гиперплазией надпочечников, вызванной наследственными дефектами биосинтеза стероидных гормонов коры надпочечников из-за снижения активности ферментов синтеза гормонов. В моче обнаруживаются большие количества андрогенных 17-кетостероидов. Исходный пол больного определяется цитогенетически. Клинические проявления могут ограничиваться вирилизацией, но к ней почти в половине случаев присоединяется недостаточность коры надпочечников с нарушением водного и электролитного обмена. Во многих случаях к вирилизации присоединяется гипертония или имеется сочетание всех трех аномалий. И у мальчиков, и у девочек наблюдается преждевременное половое созревание с ранней остановкой роста костей. Поздние случаи проявления заболевания почти всегда связаны с аденомой или аденокарциномой коры надпочечников.

К ***болезням пуринового обмена*** относится *подагра.* Это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью (около 20%) у мужчин и почти полным непроявлением у женщин. Болезнь развивается почти исключительно у мужчин после 40 лет в виде отложения уратов в тканях и возникающих вследствие этого воспалительных реакций. Очень часто поражаются почки, и значительная часть больных погибает от болезней почек. Приблизи-

тельно у 1-2% людей имеется наследственно обусловленное асимптоматическое нарушение пуринового обмена, выражающееся в торможении обмена мочевой кислоты и повышением содержания ее в организме. При подагре концентрация уратов составляет от 5 до 16 мг %, что обусловлено повышенным синтезом уратов и, может быть, ослабленным почечным выделением мочевой кислоты. Наследственное предрасположение к повышенному уровню уратов в крови и к подагре почти не отмечается у женщин, что затрудняет генетический анализ.

Болезни свертывающей системы крови представлены гемофилиями А, В, С.

Гемофилия А – сцепленное с полом рецессивное заболевание, которым болеют только лица мужского пола. Заболевание обусловлено дефектом фактора VIII (антигемофильного глобулина). Клинически гемофилия проявляется кровоизлияниями, которые начинаются без видимой причины или после незначительных травм. Локализуются они чаще в глубоких тканях (мышцах), суставах и реже на коже. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Периодически наблюдается смена фаз устойчивости и восприимчивости по отношению к травмам. Отмечаются значительные промежутки между травмой и кровотечением. Средняя продолжительность жизни больного 16-22 года.

Гемофилия В – сцепленное с полом рецессивное заболевание, обусловленное дефектом фактора IX, или фактора Кристмаса (плазменный компонент тромбопластина). Болеют лица мужского пола. Клинически заболевание сходно с классической гемофилией А. Гены, отвечающие за проявление гемофилии В и гемофилии А локализованы в разных участках Х-хромосомы. Уровень фактора IX в крови у больных составляет только 2,5-6% нормы. Средняя продолжительность жизни больного гемофилией В составляет 22 года. Частота спорадических случаев гена гемофилии В достигает 9%.

По данным ВОЗ, частота рождения детей с гемофилией А достигает 1 на 10 000 родов, а с гемофилией В – в 10 раз меньше. Но больные с гемофилией А чаще умирают в раннем постнатальном периоде. Поэтому в популяции гемофилия В встречается в 5 раз реже, чем гемофилия А.

Гемофилия С (болезнь Виллебранда) – аутосомно-доминантное заболевание. Обусловлена резким изменением антигемофильного глобулина (фактора VIII) и снижением активности фактора, необходимого для сохранения целостности стенок сосудов. У больных наблюдается умеренная склонность к кровоточивости (у женщин тя-

желые кровотечения при менструации). Иногда требуются переливания крови.

Гемоглобинопатии. Наибольшее значение имеет аномальный *гемоглобин серповидноклеточности S.* Содержащие его эритроциты, принимают характерную серповидную форму. У гетерозиготных носителей Ss содержание гемоглобина S относительно невелико, и эритроциты в физиологических условиях принимают серповидную форму очень редко. Однако у гомозигот SS эритроциты принимают серповидную форму уже в физиологических условиях, преимущественно в капиллярах внутренних органов. Наблюдается массовый гемолиз эритроцитов, тромбозы, инфаркты, поражающие многие органы. Симптомокомплекс столь тяжел, что гомозиготы по гену SS погибают обычно еще в детском возрасте, тогда как гетерозиготы Ss клинически нормальны.

Гетерозиготность по гену *гемоглобина T*, доминантному гену талассемии, обычно вызывает лишь субклинические явления, в то время как гомозиготность по этому гену вызывает у детей тяжелейшую эритробластическую анемию (болезнь Кули или средиземноморскую анемию), сопровождающуюся увеличением селезенки и печени, а также характерными костными изменениями, вызванными компенсаторной гиперплазией костного мозга. В основе патологии лежит образование эритроцитов с малым объемом, малым количеством гемоглобина, с сокращенной продолжительностью жизни. При наличии гена талассемии образование гемоглобина F не прекращается после рождения.

Несмотря на летальность гена S и гена T в гомозиготном состоянии, оба этих гена, а также и некоторые другие гены аномальных гемоглобинов (C, D, E) оказались чрезвычайно широко распространенными, притом среди народов строго определенной географической зоны. Как оказалось, ген S распространен среди негров Африки и их потомков в Америке, ген C – среди населения северного побережья Гвинейского залива, ген E – в Юго-Восточной Азии, ген D – в Западной Индии, тогда как ген T распространен в Италии, Греции, на острове Крит, в Бенгалии, Юго-Восточной Азии и Южном Китае. Носители гена серповидноклеточности и гена T талассемии оказались повышенно устойчивыми к заражению Plasmodium vivax.

Болезни обмена металлов. К этой группе болезней относят гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Коновалова-Вильсона), гемохроматоз и др.

Болезнь Коновалова-Вильсона – аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерно накопление меди в тканях печени, мозга, почек, роговицы, повышенное выделение меди с мочой при пониженном содержании ее в сыворотке. Уровень церулоплазмина

понижен. В почечных канальцах нарушен перенос аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты и фосфата. Патогенез болезни не выяснен. Почти половина больных происходит от браков между родственниками. У гетерозигот обнаруживается пониженное включение Cu^{64} в церулоплазмин.

Гемохроматоз – болезнь депонирования железа с ежедневным накоплением 2-4 мг, характеризующуюся избыточным отложением гемосидерина в печени, сердце, эндокринных железах и реакцией тканей на эти отложения. Круговорот железа плазмы повышен. Гемохроматоз проявляется циррозом печени, пигментированием кожи и сахарным диабетом у мужчин, преимущественно с 35 лет, и очень редок у женщин, по-видимому, в результате утраты железа при менструациях, беременности и лактации. Болезнь в большинстве случаев наследуется доминантно (с неполной пенетрантностью), а при раннем развитии – рецессивно, причем в обоих случаях проявление ограничено мужским полом. У гетерозигот наблюдается усиленная пигментация кожи, повышенная концентрация железа сыворотки и повышенное всасывание железа в кишечнике.

11.3. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Использование цитогенетического метода позволило в 1959 г. выделить группу болезней, связанных с изменением числа хромосом и с хромосомными аберрациями. Они получили название хромосомных болезней человека. По данным статистики с хромосомными болезнями рождается 0,7% всех младенцев. Отклонения числа половых хромосом, как и аутосом, в кариотипе человека связаны с нарушением процесса расхождения их при мейозе. Отклонения по числу половых хромосом часто нелетальны, сопровождаются снижением фертильности и в некоторых случаях аномалиями развития.

Различают следующие хромосомные болезни человека, обусловленные изменением числа половых хромосом.

Добавочная У-хромосома вызывает наименее серьезные осложнения. До сих пор не найдено какого-либо характерного признака у лиц с лишней У-хромосомой. Но известно, что часть таких индивидуумов характеризуется высоким пропорциональным ростом, замкнутостью характера, агрессивностью поведения, немотивированными антисоциальными проступками разной степени тяжести. Большинство мужчин с добавочной У-хромосомой фертильны, в связи с чем учет этих мутаций проводить трудно.

Добавочная Х-хромосома у женщин (синдром трисомии по Х-хромосоме) дает большой фенотипический полиморфизм. Синдром встре-

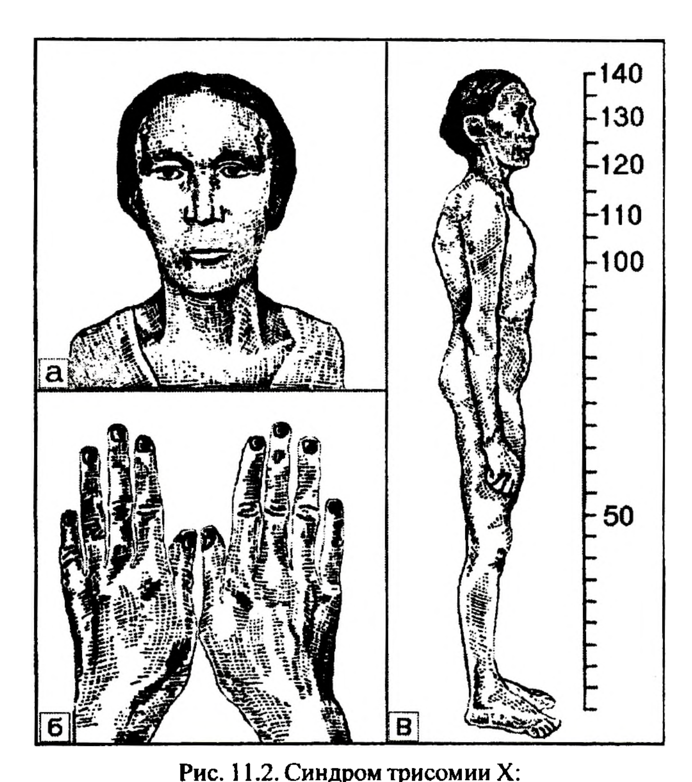


Рис. 11.2. Синдром трисомии X:
а - аномалии костного скелета лица; б - укорочение кифоза грудного отдела позвоночника (по Е.Ф. Давиденковой, 1965).

чается с частотой 1,4 на 1000 девочек. Типичным признаком этого синдрома является наличие 2-х глыбок полового хроматина в ядрах соматических клеток буккального эпителия. У большинства больных с кариотипом 47, XXX моральный, физический и умственный статус, нормальная плодовитость, не отмечается отклонений в половом развитии. Вместе с тем, у ряда женщин с Х-трисомией описаны изменения в половой системе (вторичная анемия, дисменорея, ранняя менопауза и др.). Интеллектуальное развитие нормально или в пределах нижней границы нормы. Эти женщины чаще, чем в общей популяции, страдают шизофренией. В редких случаях при Х-полисомии (48, XXXX и др.) отклонения выражены сильнее (рис. 11.2).

Добавочная Х-хромосома у мужчин (синдром Клайнфельтера) дает выраженный фенотипический полиморфизм. Встречается с

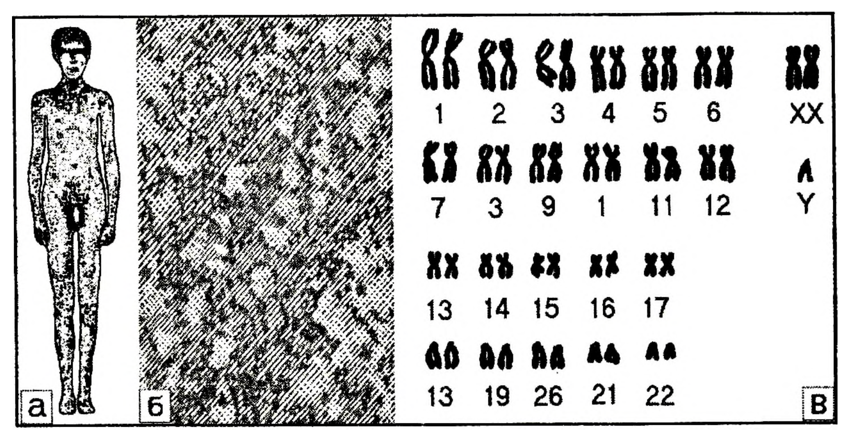


Рис. 11.3. Синдром Клайнфельтера (а) с типичной гистологией семенников (б) и идиограммой (в) (по M.L. Barr, 1948, E. Bergemann, 1962).

частота 2,5 на 1000 живорожденных мальчиков. Характерно наличие хроматин-положительных ядер в клетках буккального эпителия. Синдром проявляется с началом полового созревания и характеризуется недоразвитием вторичных половых признаков. Больные, как правило, характеризуются высоким ростом, длинными конечностями, недоразви-

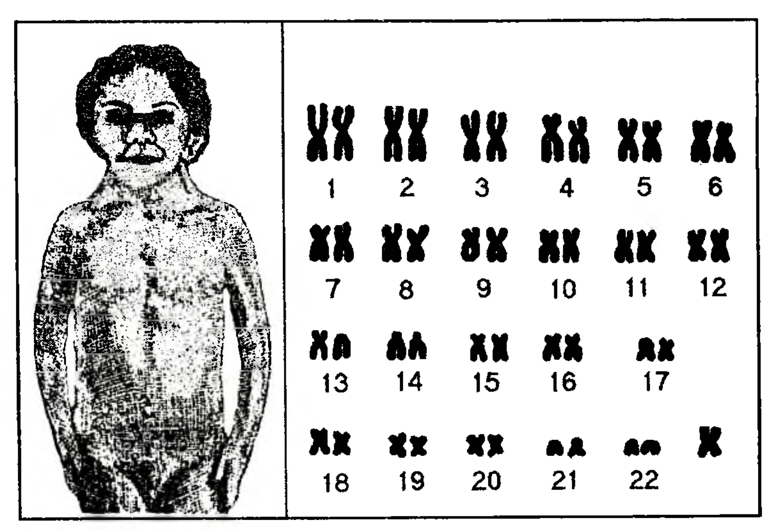


Рис. 11.4. Болезнь Шерешевского-Тернера:
девочка с синдромом и ее хромосомный комплекс (по O. Lelong et al., 1963).

тием гонад, склерозирующей дегенерацией семенных канальцев, вялостью, умственной отсталостью. Иногда интеллект может быть нормальным. При комплексе ХХУ не наблюдается повышенной эмбриональной смертности. Вместе с тем, среди перинатально погибших детей ХХУ – комплекс встречается примерно в 10 раз чаще, чем среди живорожденных и выживших детей (рис. 11.3).

Нехватка X-хромосомы (синдром Шерешевского-Тернера) встречается с частотой 0,7 на 1000 новорожденных девочек. У больных в ядрах буккального эпителия отсутствует глыбка Х-полового хроматина. Больные с этим синдромом низкого роста, с короткой толстой шеей, с кожными складками, небольшой нижней челюстью, дискообразной формой грудной клетки, наблюдается отставание в развитии, бесплодие. Вторичные половые признаки недоразвиты, менструации не наступают. Часто имеется нарушение цветового зрения. Низкая частота встречаемости ХО-моносомии объясняется высокой их эмбриональной смертностью (рис. 11.4).

Нехватка X-хромосомы в наборе ХУ, т.е. комплекс УО, приводит к гибели организма на эмбриональной стадии развития.

Из хромосомных перестроек половых хромосом следует назвать делецию короткого плеча Х-хромосомы, проявляющуюся как частичная моносомия по Х-хромосоме.

При изменении числа аутосом чаще всего отмечаются следую-

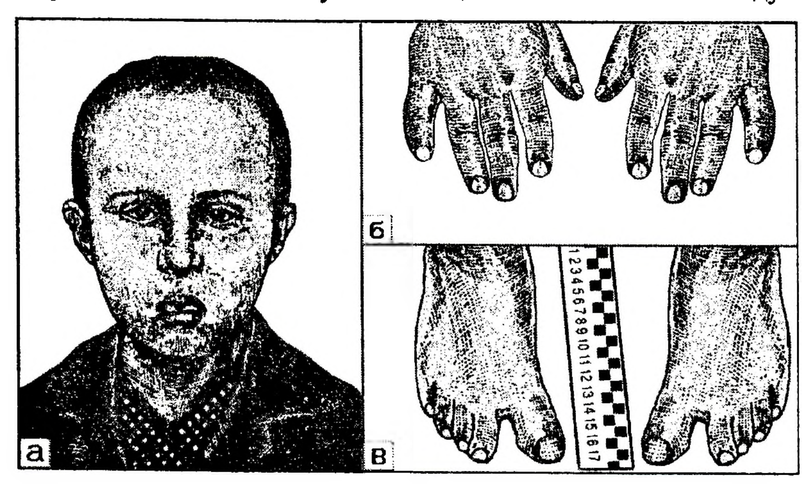


Рис. 11.5. Болезнь Дауна:
а - больной в 13 лет; б - искривление мизинца; в - широкий промежуток между I и II пальцами (по Е.Ф. Давиденковой, 1965).

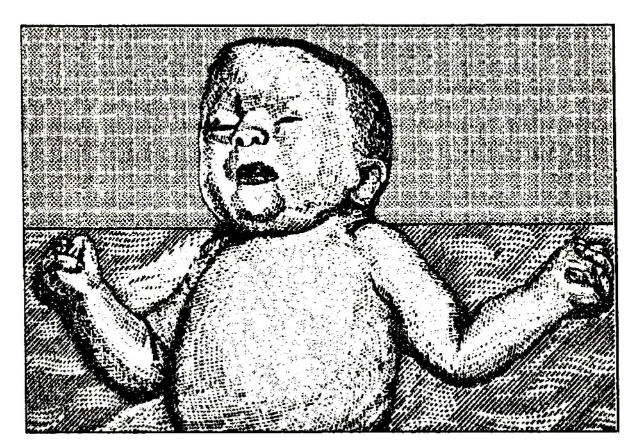


Рис. 11.6. Ребенок, трисомный по хромосоме из группы 16-18 (по Дж. Эдвардсу и др., 1960).

щие синдромы.

Трисомия по 21 паре хромосом, или синдром Дауна, характеризуется уменьшенным размером черепа, плоским затылком, косым расположением глаз, отставанием в росте, искривлением мизинца, наличием широкого промежутка между I и II пальцами стопы, несоответствием между ростом туловища и конечностями, недоразвитием половых органов, слабым проявлением вторичных половых признаков, задержкой умственного развития (рис. 11.5). В патогенезе умственной отсталости при трисомии 21 первостепенное значение придается онтогенетической незрелости центральной нервной системы, в частности, недостаточной миелинизации нервных волокон. Около половины больных имеют пороки сердца и крупных сосудов. Синдром Дауна встречается с частотой 1: 700-800 рождений. Средний возраст матерей, рождающих младенцев с синдромом Дауна, на 6-8 лет превышает средний возраст матери, рождающей нормального ребенка. Продолжительность жизни лиц с синдромом Дауна значительно сокращена и, как правило, не превышает 21-24 года.

Трисомия по 18 аутосоме, или синдром Эдварса, находится по частоте на третьем месте после трисомии 21 и 13. Для синдрома характерны резкое пренатальное недоразвитие и многочисленные пороки костной системы, в частности, лицевой части черепа. Из пороков внутренних органов часто наблюдаются дефекты межжелудочковой перегородки сердца, пороки клапанов аорты и легочной артерии, у мальчиков – крипторхизм. Больные характеризуются резкой

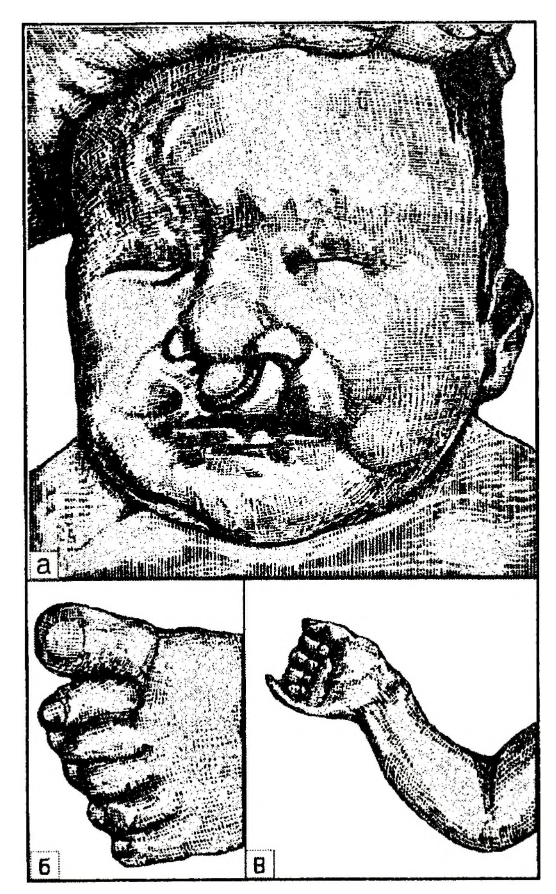


Рис. 11.7. Ребенок трисомный по хромосоме из группы 13-15 (по К. Патау и др., 1960).

психической отсталостью, аномальной гибкостью суставов фаланг, большей длиной указательного пальца по сравнению со средним, низким расположением ушей, малой нижней челюстью, выступающим затылком. В зависимости от лечения дети могут выжить до года (рис. 11.6).

Трисомия по 13 аутосоме, или синдром Патау, встречается с частотой 1 : 5000 – 1 : 7000 рождений. При трисомии 13 наблюдается ранняя смертность. В течении первого года жизни погибает 90 % детей. Для синдрома характерны пороки головного мозга и лица (вол-

чья пасть, заячья губа). Другая группа прижизненно-диагностируемых пороков – полидактилия, особенно часто гексодактилия, повышенная гибкость суставов (рис.11.7), дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов у детей обоего пола, типичны изменения поджелудочной железы. Часть детей гибнет внутриутробно, что является, вероятно, причиной низкой частоты синдрома среды новорожденных.

Из перестроек аутосом чаще всего встречаются делеции 5-й и 18-й аутосом. При делеции короткого плеча 5-й хромосомы Ж. Лежен (1963) описал синдром «кошачьего крика». Крик детей напоминает «мяуканье кошки». Отмечается резкое недоразвитие гортани, микроцефалия, умственная отсталость, монголоидный разрез глаз, низкое расположение ушных раковин, мышечная гипотония, слабо выраженные вторичные половые признаки. Делеция длинного и короткого плеча 18-й хромосомы сопровождается нарушениями строения лица, скелета, внутренних органов, микроцефалией, умственной отсталостью и другими аномалиями.

Различные транслокации, обусловливающие развитие хромосомных заболеваний, наблюдаются в следующих вариантах: транслокация 21 хромосомы на 15-ю – болезнь Дауна, кариотип 46 хромосом; транслокации 21 хромосомы на 13-ю, 14-ю; транслокация 21 хромосомы на 22-ю у женщин.

Частота хромосомных аномалий повышается с возрастом матери, начиная с 35 лет.

11.4. ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современная классификация цитоплазматических или митохондриальных болезней включает 3 группы наследственных заболеваний.

1. Болезни, обусловленные дефектом ядерной ДНК, приводящих к нарушению функционирования митохондрий (дефицит субстратов транспорта, утилизации, нарушение цикла Кребса, окислительного фосфорелирования, дефекты дыхательных цепей, белков, импортируемых в митохондрии).

2. Болезни, обусловленные дефектом ДНК митохондрий (перестройки, точечные мутации структурных и регуляторных генов).

3. Болезни, связанные с интергеномными дефектами (аутосомно-доминантные и аутосомно-рецесивные заболевания связанные с множественными делециями ДНК митохондрий).

К митохондриальным болезням, которые могут передаваться только по материнской линии, относят болезнь Кернса-Сейра, синдром

Пирсона, наследственная нейропатия зрительных нервов (атрофия Лебера), врожденные миопатии, фиброзо-кистозный остеит Олбрайта, остеохондроматоз Ольера, анэнцефалия, spina bifida.

ГЛАВА XII. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Наиболее распространенным и эффективным подходом к профилактике наследственных болезней является медико-генетическое консультирование. С точки зрения организации здравоохранения медико-генетическое консультирование – один из видов специализированной медицинской помощи. Суть консультирования заключается в следующем: 1) определение прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью; 2) объяснение вероятности этого события консультирующимся; 3) помощь семье в принятии решения.

Основная причина, которая заставляет людей обращаться к врачу-генетику, – желание узнать прогноз здоровья будущего потомства относительно наследственной патологии. Как правило, в консультацию обращаются семьи, где имеется ребенок с наследственным или врожденным заболеванием (ретроспективное консультирование) или его появление предполагается (проспективное консультирование) в связи с наличием наследственных заболеваний у родственников, кровнородственным браком, возрастом родителей (старше 35-40 лет), облучением и по другим причинам. Кроме того, врач-генетик помогает лечащему врачу поставить диагноз, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы. Эффективность консультации зависит от трех факторов: точности диагноза, точности расчета генетического риска и уровня понимания генетического заключения консультирования.

12.1. ПЕРВЫЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Этот этап начинается с уточнения диагноза наследственного заболевания. Точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. При строгом подходе лечащий врач должен с помощью имеющихся в его распоряжении методов уточнить диагноз и определить цель консультации, прежде чем направлять больного к врачу-генетику. Однако он не всегда может это сделать, потому что необходимо применение специальных генетических методов. В таких случаях врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза.

Анализ контингента обращающихся в консультацию показывает, что в зависимости от точности диагноза можно выделить три их группы: 1) лица, у которых имеется подозрение на наследственное заболевание, но с уверенностью диагноз не поставлен; 2) лица с установленным диагнозом, однако в ходе консультирования возникают сомнения в его точности; 3) лица с правильным диагнозом.

Генеалогическое исследование является одним из основных методов в практике медико-генетического консультирования. Большинство данных анамнеза, а он является главным на первом этапе обследования семьи, необходимо подтверждать объективной медицинской документацией или беседами с другими членами семьи (перекрестное получение сведений). Опыт работы медико-генетических консультаций показал, что генеалогические данные следует получать не меньше, чем от трех поколений родственников по восходящей и боковой линиям (до двоюродных). Совершенно необходимо, чтобы данные были получены о всех членах семьи (здоровых и больных), включая и рано умерших. Желательно указывать возраст проявления патологических расстройств и смерти. При рецессивных заболеваниях следует обязательно применять обследование на гетерозиготность.

В ходе генеалогического исследования может возникнуть необходимость направления пробанда или его родственников на ряд дополнительных клинических исследований. В таких случаях врач-генетик ставит перед другими врачами (невропатологом, эндокринологом, окулистом, дерматологом и др.) конкретную задачу распознания симптомов заболевания у пробанда или его родственников. Сам генетик не может быть врачом-универсалом в такой степени, чтобы хорошо знать клиническую диагностику свыше 3000 наследственных болезней по разным специальностям.

Генеалогический метод при условии тщательного сбора сведений о членах семьи дает большую информацию для постановки диагноза наследственного заболевания, особенно в тех случаях, когда речь идет о неизвестных формах или о тех формах, для которых не существует точных методов биохимической диагностики. Если в родословной четко прослеживается тип наследования, то консультирование возможно даже при неустановленном диагнозе. В медико-генетической консультации клинико-генеалогический метод применяется во всех случаях без исключения.

В консультации диагноз заболевания уточняется более дифференцировано с генетической точки. Здесь необходимо в первую очередь принимать во внимание возможную генетическую гетерогенность данной наследственной болезни. С прогрессом генетики и медицины

все реже приходится говорить о фенокопиях. Дифференциальная диагностика сходных форм уже настолько продвинулась вперед, что понятие фенокопии в первоначальном смысле почти нельзя применять. Например, можно ли серьезно относиться к таким понятиям, как фенокопия глухонемоты, слепоты и др.? В то же время врач-консультант должен очень строго подходить к оценке генетической гетерогенности заболевания. К примеру, диагноз мукополисахаридоза или гликогеноза требует уточнения типа этого заболевания, поскольку с генетической точки зрения каждый тип является самостоятельной формой. Консультация не будет правильной, если не уточнен генетический диагноз. Например, мужской гипогонадизм может быть при генных заболеваниях (синдром Рейфенштейна, синдром Кальманна), при хромосомных болезнях (синдром Клайнфельтера), после облучения, инфекций. При этом консультирование должно осуществляться по уточненной форме, а не по гипогонадизму вообще.

Уточнение диагноза в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа, что и отличает врача-генетика от других специалистов. Для этого генетик пользуется генеалогическим и цитогенетическим методами, а также использует данные о сцеплении генов, генетики соматических клеток и др. Среди негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие параклинические методы, которые помогают постановке точного диагноза.

Цитогенетическое исследование применяется почти во всех консультируемых случаях. Это связано с оценкой прогноза потомства при установленном диагнозе хромосомного заболевания и с уточнением диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. И те, и другие случаи часто встречаются в практике консультирования. Биохимические, иммунологические и другие параклинические методы не являются специфическими для генетической консультации, но применяются также широко, как и при диагностике ненаследственных заболеваний. При наследственных заболеваниях часто возникает необходимость обследования на те же тесты не только пробанда, но и других членов его семьи (составление биохимической или иммунологической «родословной»).

Точные клинический и генетический диагнозы заболевания определяют последующую стратегию медико-генетического консультирования семьи: установление степени генетического риска и выбор эффективных методов пренатальной диагностики или профилактического лечения.

12.2. ВТОРОЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Этап направлен на определение прогноза потомства. В каждом случае, когда диагноз уже уточнен, для определения прогноза врач-генетик формулирует генетическую задачу. В тех случаях, когда возможно применение пренатальной диагностики, снимается необходимость решения генетической задачи, и тогда не надо прогнозировать рождение ребенка с болезнью, а нужно лишь диагностировать заболевание у плода.

Генетический риск определяется двумя способами: 1) путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики; 2) с помощью эмпирических данных для мультифакториальных и хромосомных болезней, а также для заболеваний с неясным механизмом генетической детерминации. В некоторых случаях оба принципа комбинируются, т.е. в эмпирические данные вносятся теоретические поправки. Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультирование по прогнозу потомства, бывает двух видов: проспективное и ретроспективное. Проспективное консультирование – это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или в ранние ее сроки. Наиболее часто такие консультации проводятся в следующих случаях: при наличии кровного родства супругов; при неблагоприятном семейном анамнезе, когда по линии мужа или жены имели место случаи наследственной патологии; при воздействии вредных средовых факторов на кого-либо из супругов незадолго до наступления беременности или в первые недели ее (лечебное или диагностическое облучение, тяжелые инфекции, профессиональные вредности и др.). Ретроспективное консультирование – это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей. Это наиболее частые причины обращения в консультации. Методически определение прогноза потомства при заболеваниях с разным типом наследования значительно различается.

12.2.1. РАСЧЕТ РИСКА ПРИ МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Все случаи, встречающиеся в практике медико-генетического консультирования семей с моногенной патологией, условно можно разделить на три группы: генотипы родителей известны, генотипы родителей можно предположить с большой долей вероятности и генотипы родителей не установлены.

В первых двух случаях, если известен тип наследования данного заболевания и по анализу родословной удается идентифицировать генотипы обоих родителей, то оценка риска сводится к анализу простого менделевского расщепления. Если у пробанда установлена вновь возникшая мутация, то повторный риск для сибсов, исходя из популяционных данных о частоте мутирования, очень незначителен. Им можно пренебречь.

На практике довольно часто встречаются случаи, когда известен генотип одного из родителей. Например, гетерозиготность отца двух больных детей можно считать установленной, и нужно рассчитать риск рождения больного ребенка в его втором браке. Очевидно, что больной может родиться только в том случае, если его мать случайно окажется гетерозиготной носительницей того же заболевания. Вероятность такого события определяется по частоте гетерозигот в популяции (2pq), и риск рождения в этом браке больного ребенка равен 2pq x 1/4 (1/4 – вероятность появления рецессивной гомозиготы в браке двух гетерозигот). Подобный принцип расчета применим к любому случаю, когда известен генотип только одного из супругов. Когда речь идет о родственниках больного, вероятность гетерозиготного носительства вычисляется с учетом степени родства с пробандом.

Если точно установить генотипы родителей не удается, то приходится определять вероятность принадлежности их к различным возможным генотипам, которые могли бы объяснить распределение данного заболевания и состояние уже родившихся детей. Предполагаемые генотипы должны исчерпывать все объяснения, а сумма их вероятностей должна быть равна единице.

Как известно, рождение здорового или больного ребенка не влияет на величину риска для последующих детей. Это правило легко применять, когда генотипы консультирующихся известны. Если же генотип родителей неизвестен, то факт рождения у них больного ребенка может свидетельствовать о том, что они являются гетерозиготными носителями этого заболевания, и наоборот, появление у них здоровых детей снижает такую вероятность.

Расчет риска при моногенных заболеваниях может осложняться из-за следующих обстоятельств.

1. Неточный диагноз у пробанда лишает возможности прогноза и, соответственно, возможности планирования мероприятий по профилактике. Поэтому появление на свет новорожденного с признаками наследственной болезни или аномалиями развития должно служить основанием для проведения хромосомного, биохимического исследований, что может оказать неоценимую услугу в уточнении диагно-

за, от которого будет зависеть генетический прогноз, например, потомства здоровых сибсов больного.

2. Ряд клинически неразличимых аномалий могут обладать различным типом наследования (генетическая гетерогенность).

3. Пониженная пенетрантность или экспрессивность данных генов. При определении медико-генетического прогноза решение вопроса в этих случаях сводится к выяснению, является ли у ребенка аутосомно-доминантная аномалия следствием свежей мутации, либо речь идет о пониженном проявлении гена.

4. Позднее проявление генетической аномалии. В этих случаях довольно часто встречаются ошибки в расчетах генетического риска, так как не вводятся поправки на возраст.

5. Отсутствие достоверных тестов на гетерозиготность, особенно при Х-сцепленных заболеваниях.

Решение этих вопросов в значительной степени зависит от успехов в области генетики человека, а также медицины в целом.

12.2.2. РАСЧЕТ РИСКА ПРИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ

В отличие от моногенных болезней, хромосомные аномалии не вызывают больших трудностей для консультирования. Проблема определения повторного риска при хромосомных аномалиях включает: прогноз повторения анеуплоидии, когда у родителей нормальные кариотипы; прогноз при обнаружении мозаицизма у одного из родителей; прогноз при семейных формах структурных аномалий хромосом. В первом обнаружении мозаицизма у кого-либо из родителей пробанда риск для сибсов рассчитывается по формуле:

$$\frac{X}{(2-X)} \cdot K,$$

где: Х – доля аномального клеточного клона; К – коэффициент элиминации несбалансированных зигот в эмбриогенезе (при синдроме Дауна К = 1/2). При семейных формах структурных аномалий хромосом можно теоретически рассчитать процентное соотношение различных типов образующихся гамет и зигот. Однако для оценки риска эти расчеты практически малопригодны, в действительности пораженной оказывается значительно меньшая часть потомства, чем теоретически ожидаемая, что объясняется сниженной способностью несбалансированных гамет к оплодотворению, а также ранней элиминацией несбалансированных зигот в эмбриогенезе. Поэтому и при семейных формах структурных аномалий хромосом риск оценивает-

ся по эмпирическим данным. В ряде случаев в усредненные эмпирические данные вносится расчетная поправка на величину перестроенного участка хромосом. Как правило, риск выше при носительстве сбалансированной перестройки у матери, чем у отца. Для распространенных транслокаций эмпирический риск составляет приблизительно 11%, когда носителем является мать, и около 2%, когда носителем является отец. В крайне редких случаях транслокаций типа центрического слияния между двумя гомологичными хромосомами все гаметы будут иметь либо избыток, либо недостаток хромосомного материала. Поэтому теоретический и фактический риск для потомства носителя подобной транслокации равен 100%.

12.2.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПРИ КРОВНОРОДСТВЕННОМ БРАКЕ

В браках между кровными родственниками, имеющими общих предков в трех или четырех предшествующих поколениях, значительно чаще рождаются дети с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Это объясняется тем, что родственники могут быть гетерозиготными носителями одного и того же рецессивного гена, полученного ими от общего предка. Вероятность такого события тем выше, чем ближе родство супругов. Оценка риска при кровнородственном браке зависит от наличия или отсутствия в родословной аутосомно-рецессивных заболеваний. В первом случае четко устанавливается наследственная отягощенность данной семьи определенным заболеванием, и риск рассчитывается конкретно для этого заболевания с учетом коэффициента инбридинга. Однако в большинстве случаев в семье нет указаний на какое-либо заболевание. Тогда для оценки риска рождения ребенка с рецессивным заболеванием используется полуэмпирическая формула:

$$P = 1/2\,Fd,$$

где: F – коэффициент инбридинга; d – среднее число патологических генов в гетерозиготном состоянии у каждого человека в популяции. Величина d, как установлено в ряде генетических исследований, равняется: 4-5, т.е. каждый человек в популяции является гетерозиготным носителем 4-5 генов, вызывающих в гомозиготном состоянии заболевание. По такой же формуле можно рассчитать вероятность мертворождений и ранней детской смертности в потомстве при кровнородственных браках. Помимо носительства генов рецессивных заболеваний, каждый человек является носителем 2-3 летальных эквивалентов с рецессивным эффектом.

Необходимо помнить, что все приведенные расчеты отражают

увеличение общепопуляционного риска за счет кровного родства супругов. Поэтому рассчитанные величины риска для итоговой оценки должны суммироваться с общепопуляционным фоновым риском. Например, когда при кровнородственном браке в родословной выявлено рецессивное заболевание, суммарный риск складывается из риска для данного заболевания, риска для других рецессивных заболеваний, риска перинатальной смертности и общепопуляционного риска.

12.2.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПРИ МУТАГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Основой медико-генетического консультирования при мутагенных воздействиях служат, с одной стороны, экспериментальные данные по индуцированному радиационному и химическому мутагенезу и, с другой стороны, прямой анализ эффектов мутагенных факторов на наследственность у лиц, подвергшихся воздействию. Ход медико-генетического консультирования и принципиальное заключение не различается в зависимости от того, проводится консультирование при наличии больного ребенка в семье или проспективно.

Врач-генетик должен отчетливо представлять разницу между индивидуальным и популяционным риском от воздействия мутагенными факторами и именно с этих позиций делать медико-генетическое заключение. Суть дела заключается в том, что несущественный риск для одного индивида оказывается существенным для общества, если мутагенному воздействию подвергается большая популяция или все человечество.

Научный комитет по радиации при ООН проанализировал все данные по генетическим опасностям ионизирующих излучений. Доза, удваивающая число спонтанных мутаций для человека, при остром облучении составляет не менее 0,3-1,5 Гр, а при хроническом – не менее 1,0-1,5 Гр. Такие дозы получают только в результате несчастных случаев или при очень длительном стаже работы, когда репродуктивный период человека уже заканчивается.

Анализ потомства лиц, перенесших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, не показал заметного повышения частоты рождения с наследственной патологией. Удваивающая доза радиации у человека составляет свыше 2 Гр. Не доказаны также прямые генетические эффекты в зародышевых клетках у профессиональных рабочих, контактирующих с химическими веществами. Отсюда можно сделать вывод, что медико-генетическое заключение по прогнозу рождения ребенка с наследственной патологией у лиц, подвергавшихся воздействию мутагенами, может быть положительным. Даже при

значительных дозах облучения или воздействиях химическими веществами, близких к стерилизующему эффекту, дополнительный риск появления у ребенка доминантного или хромосомного заболевания составит не более 1%, а это ни в коем случае не изменит общей рекомендации при медико-генетическом консультировании. Спонтанный риск для этих же заболеваний составляет 1-2%, а в целом по наследственной патологии не менее 5%. Суммарный риск (основной и дополнительный) относится к категории низкого.

При медико-генетическом консультировании иногда возникают вопросы о тератогенных воздействиях факторов окружающей среды. Строго говоря, они не относятся к компетенции и обязанности врача-генетика. Квалифицированные ответы на них должны давать акушеры, исходя из современных данных эмбриологии и тератологии человека.

12.3. ТРЕТИЙ ЭТАП КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Этот этап является заключительным. После постановки диагноза у пробанда, обследования родственников, решения генетической задачи по определению генетического риска врач-генетик должен письменно изложить заключение, объяснить семье в доступной форме смысл генетического риска или сущность пренатальной диагностики и помочь ей в принятии решения.

Принято считать специфический генетический риск до 5% низким, до 10% – повышенным в легкой степени, до 20% – средним и выше 20% – высоким. Можно пренебречь риском, не выходящим за пределы повышенного в легкой степени, и не считать его противопоказанием к дальнейшему деторождению даже в тех случаях, когда отсутствуют какие-либо возможности проведения пренатальной диагностики в связи с предполагаемой аномалией. Лишь генетический риск средней степени расценивается как противопоказание к зачатию или как показание к прерыванию беременности, если семья не хочет подвергаться риску. При возможности пренатальной диагностики заболевания вопрос о деторождении решается положительно.

Заключительный этап консультирования требует самого внимательного отношения. Как бы ни совершенствовались методы расчета риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в работу консультаций, в том числе методы пренатальной диагностики, нельзя получить желаемого эффекта от консультирования, если обратившиеся неправильно поймут объяснение врача-генетика. Семье всегда представляется свободный выбор и право самостоятельно решать вопрос о деторож-

дении (воздержаться от зачатия или прервать беременность). Однако врачу-консультанту всегда нужно быть уверенным, что заключительная беседа понята консультирующимися. Они должны уйти из консультации с достаточно ясными представлениями о возможных исходах будущих беременностей.

Для достижения цели консультации при беседе следует учитывать образование, экономическое обеспечение в семье, структуру личности супругов, их взаимоотношения между собой и родственниками. Многие обратившиеся приходят в консультацию неподготовленными к восприятию информации о наследственных болезнях и генетических закономерностях. Одни склонны чувствовать вину за случившееся несчастье и страдают от комплекса неполноценности, другие – вполне серьезно доверяют прогнозам, основанным на «рассказах знакомых», третьи – приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями в связи с тем, что они были неправильно информированы о возможностях генетической консультации. Только после того, как у консультирующихся будут сняты все отрицательные эмоции, можно переходить к объяснению конкретного риска. При этом необходимо иметь в виду, что все консультирующиеся хотят иметь ребенка. Это значительно увеличивает профессиональную ответственность врача-генетика. Каждое его неточно сказанное слово может интерпретироваться в том направлении, в котором настроены родители. Если родители сильно опасаются иметь больного ребенка (но хотят иметь здорового), то каждое неосторожное слово со стороны врача об опасности усиливает этот страх, хотя на самом деле риск может быть небольшим. Иногда, наоборот, желание иметь ребенка настолько сильно, что даже при большом риске родители принимают решение о деторождении, потому что врач сказал о некоторой вероятности появления здорового ребенка. При объяснении генетического риска в каждом случае должна указываться общая популяционная частота рождения детей с аномалиями, которая составляет не менее 4-5%.

Манера толкования должна быть приспособлена к каждому случаю. Консультант должен учитывать, что на восприятие информации консультирующимися влияет уровень умственного развития, степень родства их с пробандом, состояние пробанда в момент консультации (жив, умер, находится в доме социального обеспечения, живет в семье), возможность раннего выявления заболевания и лечения, возможность пренатальной диагностики и т.п.

Консультацию целесообразно проводить не раньше, чем через 3-6 мес. после постановки диагноза наследственного заболевания, так

как в этот период происходит адаптация к возникшей ситуации в семье и какая-либо информация о будущих детях плохо воспринимается. Консультация должна быть растянута во времени, и ее следует осуществлять по ступеням для лучшего усвоения получаемых сведений. Следует больше времени отводить беседе с консультирующимися, особенно, если это возможно, при домашнем визите.

Принятие консультирующимися решения о дальнейшем деторождении – выбор одного из двух альтернативных решений: иметь ребенка или отказаться от деторождения. Он является наиболее ответственным этапом консультирования. Нередко супруги не могут принять самостоятельного решения, не могут оценить значение всех факторов и обращаются к врачу с просьбой о совете. В этом случае совет врача-консультанта не должен быть категоричным, его необходимо преподнести как рекомендацию, как наиболее верное направление действий в сложившейся ситуации. Врач должен провести консультацию таким образом, чтобы обратившиеся сами осознанно приняли решение, подсказанное им консультантом. Не вызывает сомнения, что чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказ от деторождения. При одной и той же болезни, при одной и той же вероятности появления больного ребенка разная обстановка в семье (обеспеченность, отношения супругов, родственников и т.д.) требуют разных подходов к объяснению риска. В любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

ГЛАВА XIII. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

13.1. ОНТОГЕНЕЗ, ЕГО ТИПЫ И ПЕРИОДЫ

Индивидуальное развитие или онтогенез (греч. onthos – сущее, genesis – развитие) – это процесс развития живого существа с момента его возникновения до смерти. При половом размножении жизнь новой особи начинается с момента образования зиготы.

Еще в античном мире сложились два противоположных взгляда на причины, лежащие в основе индивидуального развития. Гиппократ полагал, что в яйце или теле матери должен находиться маленький полностью сформированный организм. Такие представления позже стали называться *преформизмом* (лат. praeformo – заранее образую). Первые микроскописты XVII в. (Сваммердам Я., Мальпиги М.,

Левенгук А. и др.) полагали, что зародыш находится в уже сформированном состоянии в яйце (овизм) или семени (анималькулизм).

Онтогенез рассматривался лишь как рост расположенных в определенном порядке предшествующих структур и частей будущего организма. Каких-либо новообразований или преобразований структур в индивидуальном развитии не происходит. Развивалась мысль, что в зиготе и даже в половых клетках прародителей заложены структуры организмов всех последующих поколений.

Противоположные взгляды, согласно которым организм развивается из гомогенной бесструктурной массы, впервые были высказаны Аристотелем. В дальнейшем это направление получило название *эпигенеза* (греч. epi – после + genesis – происхождение).

Исследованиями Ф.К. Вольфа (1734-1794) впервые было обнаружено новообразование нервной трубки и кишечника в ходе эмбрионального развития. Онтогенез стали связывать целиком с качественными изменениями, а структуры и части организма возникают как новообразования из бесструктурной яйцеклетки.

К. Бэр (1792-1876) своими исследованиями еще в 1828 г. показал несостоятельность как преформизма, так и эпигенеза. Он впервые описал яйцо млекопитающих и человека, а также зародышевые листки, обнаружил сходство плана строения зародышей различных классов позвоночных, обратил внимание на преемственность в этапах развития – от более простого к более сложному. Он рассматривал онтогенез не как предобразование, не как новообразование структур, а как их преобразование, что вполне согласуется с современными представлениями.

Выяснение конкретных клеточных и системных механизмов преобразований составляет основную проблему современной биологии развития, изучающей способы генного контроля онтогенеза и особенности реализации генетической программы в фенотип в зависимости от условий существования. Важными являются исследования конкретных механизмов роста и морфогенеза – пролиферации (размножение клеток), дифференцировки клеток, дистантных взаимодействий клеток, тканей и органов, т.е. гуморальных и нервных механизмов онтогенеза.

Индивидуальное развитие определяется системой генотипа, в которой запрограммированы специфичность, время, место и последовательность действия генов. Онтогенез является следствием и отражением истории вида, закрепленной в его генотипе.

Существуют два основных типа онтогенеза: *личиночный и прямой.*

Личиночный онтогенез характеризуется тем, что организм в

своем развитии имеет одну или несколько личиночных стадий, прежде чем сформируется в половозрелую особь. Зародыш выходит из яйцевых оболочек и начинает вести самостоятельный образ жизни не достигнув зрелых черт организации. Типичными чертами личинки является эмбриональный характер ее организации, наличие временных (провизорных) органов. Активно питаясь, личинка получает возможность завершить развитие. Продолжительность личиночного развития в сравнении с эмбриональным у всех позвоночных существенно больше. Этот тип развития сопровождается метаморфозом (греч. metomorphosis – превращение) с полным (яйцо-личинка-куколка-имаго) и неполным (яйцо-личинка-имаго) превращением.

Прямой онтогенез характеризуется тем, что после выхода из яйцевых оболочек или утробы матери рождается на свет организм, похожий на взрослую особь. Этот тип характерен для животных, яйца которых богаты желтком (рыбы, птицы, пресмыкающиеся). Исключение составляют млекопитающие. Их яйцеклетки бедны желтком, и все жизненные функции зародыша осуществляются через материнский организм. При прямом развитии зародыш имеет также специальные провизорные органы, получившие название зародышевых оболочек (желточный мешок, амнион, хорион, аллантоис). Прямой тип также представлен двумя видами (неличиночное и внутриутробное развитие).

Онтогенез делят на два периода развития: *эмбриональный и постэмбриональный.*

13.2. ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА

Эмбриональный период (греч. embryon – зародыш) – период, который начинается с момента образования зиготы и заканчивается выходом нового организма из яйцевых оболочек или моментом рождения. В эмбриональном периоде различают: оплодотворение и образование зиготы, дробление и образование бластулы (бластоцисты), гаструляцию, гисто- и органогенез, системогенез. Зародыш человека и млекопитающих до образования зачатков органов называют эмбрионом, а с девятой недели – плодом.

Оплодотворение и период образования зиготы мы уже рассмотрели в гл. IV “Размножение организмов”.

Зигота – одноклеточная стадия развития нового организма, образующаяся в результате слияния сперматозоида с яйцеклеткой. В зиготах асцидий, земноводных, млекопитающих и человека выявлены значительные перемещения цитоплазмы, в результате чего определя-

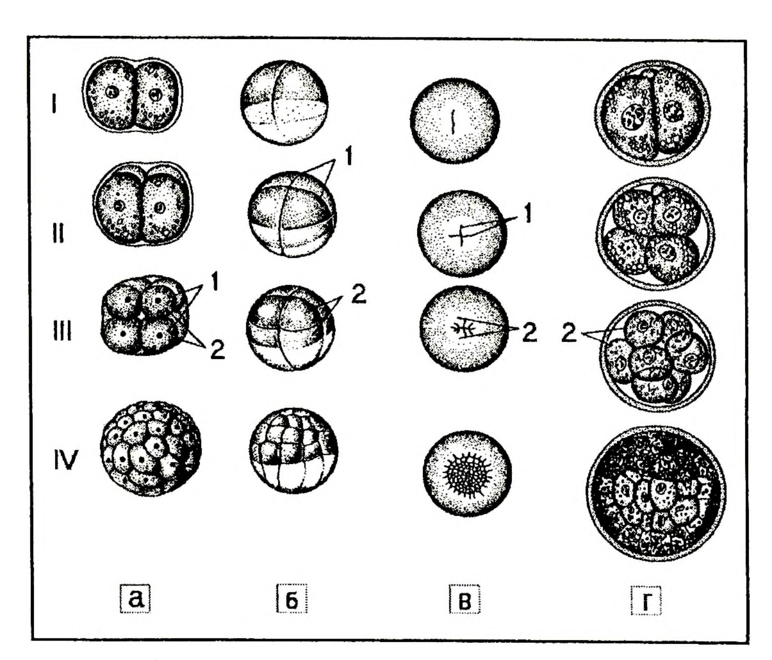


Рис. 13.1. Дробление у хордовых животных с разными типами яйцеклетки: а - ланцетник; б - лягушка; в - птица; г - млекопитающее; I - два бластомера; II - четыре бластомера; III - восемь бластомеров; IV - морула; 1 - борозды дробления; 2 - бластомеры (по Н. Ярыгину, 1997, с изменениями).

ются участки, из которых в дальнейшем будут развиваться те или иные органы и ткани (*ооплазматическая сегрегация*). Одновременно появляется четко выраженная билатеральная симметрия. У ряда видов животных в зиготе осуществляется синтез белков, матрицей для которых служит на начальных стадиях развития иРНК, синтезированная во время оогенеза.

Дробление – деление зиготы путем митоза. Деление зиготы называют дроблением. Характер дробления зиготы обусловлен типом яйцеклетки. Оно может быть полное (равномерное и неравномерное) и неполное или частичное (дискоидальное и поверхностное) (рис. 13.1).

Полное равномерное дробление наблюдается у изолецитальных яиц (яйца голотурии, ланцетника). После оплодотворения вначале делится надвое ядро зиготы, а затем и цитоплазма. На зиготе появляется борозда, которая распространяется от анимального полюса к вегетативному, т.е. по меридиану. Эта борозда дробления делит зиготу

на две клетки, называемые шарами дробления или *бластомерами (греч. blastos – росток, meros – часть)*. Вслед за этим ядра бластомеров делятся вновь, а на поверхности зародыша возникает вторая борозда дробления по меридиану перпендикулярно к первой и делит зародыш на 4 бластомера. Третья борозда проходит по экватору зародыша и делит его на 8 бластомеров. В дальнейшем наблюдается закономерное чередование меридионального и экваториального дробления, и количество бластомеров увеличивается в геометрической прогрессии: 2; 4; 8; 16; 32; 64; 128 и т.д.

Полное неравномерное дробление характерно для телолецитальных яиц с умеренным количеством желтка в них. Примером такого дробления может служить дробление зиготы лягушки. Первая и вторая борозды дробления проходят по меридиану и делят яйцо на 4 одинаковых бластомера. Третья экваториальная борозда смещена к анимальному полюсу, в связи с чем возникают бластомеры неодинаковой величины: микромеры на анимальном и макромеры на вегетативном полюсе. Последние содержат большее количество желтка, являющегося инертным питательным материалом, задерживающим дробление. По той же причине нарастание числа бластомеров не может быть выражено геометрической прогрессией.

При *дискоидальном дроблении* первая и вторая борозды дробления проходят по меридиану перпендикулярно друг к другу. Образующиеся на анимальном полюсе борозды делят лишь небольшой участок зиготы, в то время как большая ее часть, перегруженная желтком, остается неразделенной. Третья, экваториальная борозда сильно смещена к анимальному полюсу. В итоге дробится только анимальная часть зиготы, и образуется зародыш в виде диска. Дискоидальное дробление наблюдается у некоторых моллюсков, рыб, пресмыкающихся, птиц.

Поверхностное дробление характерно для центролецитальных зигот членистоногих. Дробление начинается с многократного дробления ядра, расположенного в центре яйца среди желточной массы. Образовавшиеся при этом ядра перемещаются к периферии, где расположена бедная желтком цитоплазма. Последняя распадается на бластомеры. В конечном итоге образуется один слой бластомеров, окружающих желточную массу.

Несмотря на особенности дробления у разных организмов, у большинства оно завершается стадией развития, называемой *бластулой (греч. blastos – росток)*. Это один из многочисленных показателей общности происхождения животного мира и один из примеров параллелизма в эволюционном развитии структур. По мере дробления между бластомерами накапливается жидкость – продукт

жизнедеятельности клеток, образуется полость дробления, которая в итоге превращается в полость бластулы – бластоцель. Слой клеток стенки бластулы называется бластодермой. Начиная с бластулы клетки зародыша принято называть не бластомерами, а эмбриональными клетками. Стадию бластулы или однослойного зародыша проходят все виды животных.

Гаструляция – процесс образования двухслойного зародыша. По окончании дробления зародыши всех многоклеточных животных вступают в период образования зародышевых листков или слоев. При этом из однослойного зародыша (бластулы) развивается двухслойный – *гаструла (греч. gaster – желудок)*. Процесс образования двухслойного зародыша получил название гаструляции. Различают четыре типа гаструляции: инвагинация, иммиграция, эпиболия и деляминация (рис. 13.2).

Инвагинация, или впячивание, наблюдается у животных с изолецитальным типом яиц (голотурия, ланцетник). Вегетативный полюс бластулы впячивается внутрь. Это приводит к тому, что противоположные полюса бластодермы почти смыкаются, так что бластоцель либо исчезает, либо от него остается небольшая щель. В результате возникает двухслойный зародыш, наружной стенкой которого является первичная *эктодерма (греч. ectos – находящийся снаружи)*, а внутренней – первичная *энтодерма (греч. endos – находящийся внутри)*. Впячивание образует первичный кишечник – архентерон, или гастроцель. Отверстие, при помощи которого он сообщается с наружной средой, называется первичным ртом или бластопором.

Судьба бластопора у разных животных различна. У моллюсков, членистоногих и червей бластопор превращается в дефинитивный рот взрослого организма. Такие животные называются первичноротыми (Protostomia) У иглокожих и хордовых рот возникает на переднем конце, на брюшной стенке, в результате особых формообразовательных процессов (впячивание эктодермы, прободение стенки средней кишки), а бластопор превращается или в анальное отверстие, или в нервно-кишечный канал, находящийся на заднем конце эмбриона. Эти животные называются вторичноротыми (Deuterostomia).

Иммиграция (лат. immigro – вселяюсь), или гаструляция путем выселения, была описана И.И. Мечниковым у зародышей медуз. Отдельные клетки бластодермы мигрируют в бластоцель, и из них формируется внутренний слой. Возникает двухслойный зародыш: наружный слой – эктодерма и внутренний слой – энтодерма. Эти слои окружают полость первичной кишки – гастроцель (архентерон). Иммиграция встречается у всех зародышей, но наиболее характерна

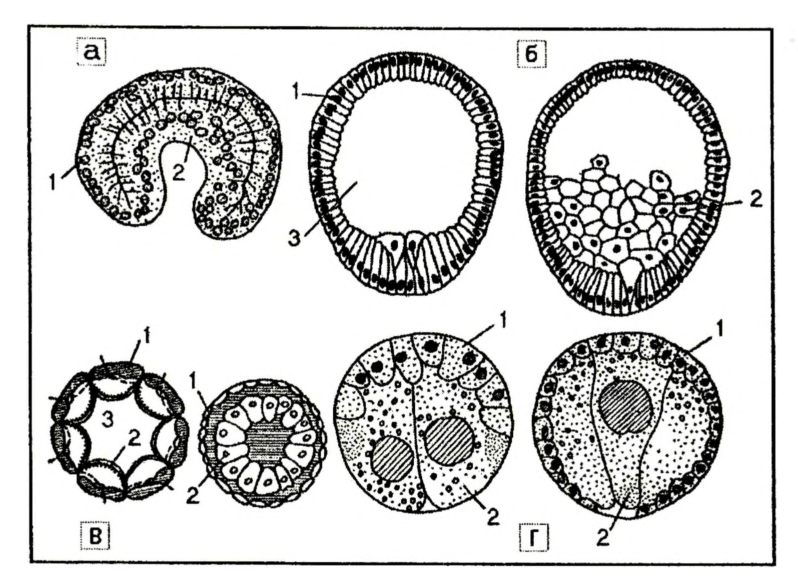


Рис. 13.2. Типы гаструл:
а - инвагинационная гаструла; б - иммиграционная гаструла; в - деляминационная гаструла; г - эпиболическая гаструла; 1 - эктодерма; 2 - энтодерма; 3 - бластоцель (по Б.Н. Токину, 1966).

для второй фазы высших позвоночных.

Эпиболия (греч. epibole – накидывание), или гаструляция путем обрастания, наблюдается у животных, имеющих телолецитальные яйца, богатые желтком (пресмыкающиеся, птицы). При этом способе гаструляции мелкие клетки анимального полюса, размножаясь быстрее, обрастают и покрывают снаружи крупные, богатые желтком клетки вегетативного полюса, которые становятся внутренним слоем. Такой процесс наблюдается у земноводных.

Деляминация (лат. delamino – разделяю на слои), или гаструляция путем расщепления, наблюдается у кишечнополостных. При деляминации бластомеры зародыша делятся параллельно его поверхности, образуя наружный и внутренний зародышевые листки. Этот тип образования гаструлы впервые был описан И.И. Мечниковым у кишечнополостных (сцифомедузы). Деляминацию можно наблюдать в дискобластуле у пресмыкающихся, птиц, яйцекладущих млекопитающих. Она проявляется в эмбриобласте плацентарных млекопитающих, приводя к образованию гипобласта и эпибласта.

Клетки зародышей млекопитающих, не смотря на то, что у них яйцеклетки имеют малое количество желтка, а дробление полное, в фазе гаструляции сохраняют перемещения, свойственные зародышам пресмыкающихся и птиц, что подтверждает факт о происхождении млекопитающих от предковых групп, у которых яйца были богаты желтком.

Следует помнить, что часто имеет место смешанный тип гаструляции, когда одновременно происходит и впячивание, и обрастание, и иммиграция (у земноводных). На стадии двух зародыше-вых листков заканчивается развитие губок и кишечнополостных.

У всех животных, относящихся к более организованным типам, развивается еще третий зародышевый листок, называемый *мезодермой (греч. mesos – средний, derma – кожа)*, который образуется между экто- и энтодермой. Мезодерма имеет двойственное происхождение. Одна ее часть *мезенхима (мезо + греч. enchyma – ткань)* имеет вид рыхлой массы клеток, выселяющихся поодиночке из других зародышевых листков (из энтодермы у низших многоклеточных, у хордовых – из клеток эктодермы). Зачаток мезенхимы образуется уже у гребневиков. Вторая часть (мезобласт) возникает позже мезенхимы. В онтогенезе он может развиваться двумя путями: *телобластически (греч. thelos – конец)* или *энтероцельно (греч. etnos – внутри, koiloma – полость)* (рис. 13.3). Первый путь характерен для Protostomia, второй для – Deuterostomia.

При *телобластическом пути* мезобласт возникает путем врастания многоклеточных зачатков с двух сторон от бластопора или путем внедрения в этих же местах двух крупных клеток – телобластов. В дальнейшем в мезодермальных тяжах появляется щель, превращающаяся в конце концов во вторичную полость. *Энтероцельный путь* характерен для позвоночных. Мезобласт отшнуровывается от стенки первичной кишки в виде ряда парных мезодермальных мешков. Полость мешков (остатки архентерона) превращается в особую полость – целом, т.е. вторичную полость тела, которая может подразделяться на сегменты. У всех животных, которым свойствен целом, начало полым целомическим мешкам дает мезодерма. Целомические мешки формируются симметрично по бокам кишечника. Стенка мешка, обращенная в сторону кишечника, называется *спланхноплеврой (греч. splanchna – внутренности, pleura – бок)*, а в сторону эктодермы зародыша – *соматоплеврой (греч. soma, somatos – тело + плевра)*. Таким образом, в ходе развития зародыша формируются различные полости, имеющие важное морфогенетическое и функциональное значение. Сначала формируется первичная полость тела – бластоцель,

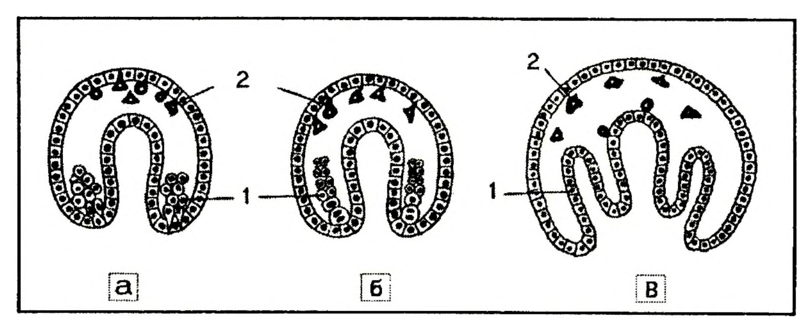


Рис. 13.3. Способы образования мезодермы:
а - путем миграции клеток из губ бластопора; б - путём миграции клеток из двух телобластов; в - путём впячивания мезодермальных карманов; 1 - зачаток мезобласта; 2 - зачаток мезенхимы (по В. Шимкевичу, 1925).

затем возникает гастроцель, и, наконец, целом. При образовании гастроцеля и целома бластоцель все более уменьшается, и от нее остаются лишь щели в промежутках между стенками кишки и целома, которые в дельнейшем превращаются в полости кровеносной системы. Гастроцель со временем превращается в полость средней кишки. При энтероцельном способе обособления мезодермы и целома за счет гастроцеля возникает и вторичная полость тела.

Образование отдельных органов составляет основное содержание эмбрионального периода. Зародышевые листки, контактируя и взаимодействуя друг с другом, обеспечивают взаимоотношения между различными группами клеток, которые стимулируют их развитие в определенном направлении, т.е. проявляется эмбриональная индукция – важнейшее следствие взаимодействия между зародышевыми листками. Дифференцированный на три листка зародышевый материал дает начало всем тканям и органам развивающегося зародыша (рис. 13.4).

Временные или провизорные (лат. provideo – предвижу, заранее забочусь) – временные органы у зародышей и личинок животных организмов в процессе их развития. Время их образования зависит от того, какие запасы питательных веществ были накоплены в яйцеклетке и в каких условиях происходит развитие зародыша.

У круглоротых рыб и земноводных, как у первичноводных животных формируется только желточный мешок. Они не нуждаются в дополни-

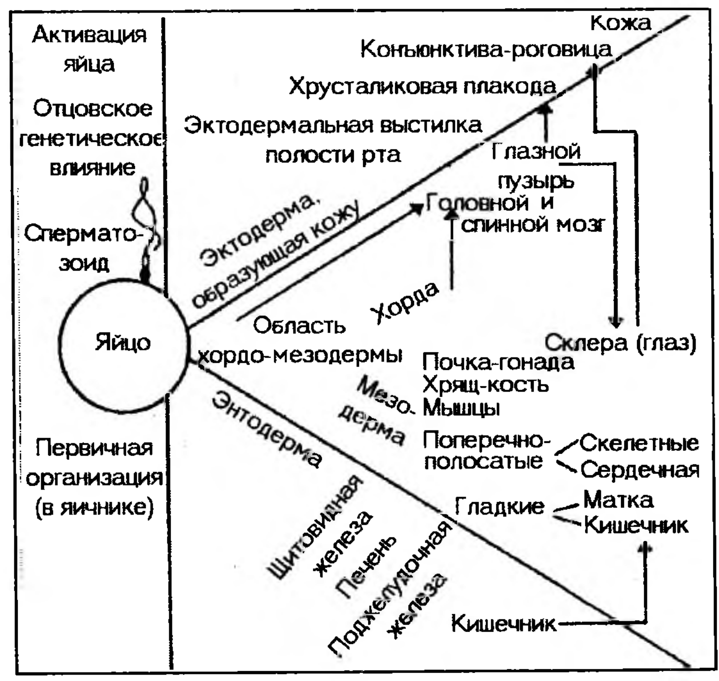


Рис. 13.4. Схема дифференцировки клеток у позвоночных (по B.H. Willier, 1980).

тельных водных оболочках и относятся к группе анамний. Пресмыкающиеся, птицы и млекопитающие составляют группу амниот – первичноназемных позвоночных, которые в эмбриональном развитии необходимо наличие водной среды для развития в наземных условиях. Зародышевые оболочки развиваются из клеточного материала уже сформировавшихся зародышевых листков.

За счет *эктодермы* образуются покровы тела (эпидермис кожи и его производные, эмаль зубов, компоненты органов зрения, слуха, обоняния, эпителий ротовой полости). Часть эктодермы, погружаясь внутрь, дает начало всей нервной системе. За счет *энтодермы* формируются эпителий желудка и кишки, клетки печени, секретирующие клетки поджелудочной, кишечных, желудочных, эндокринных желез, эпителий дыхательной системы (жаберного отдела и легких). За счет клеток *мезодермы* формируются скелетная мускулатура,

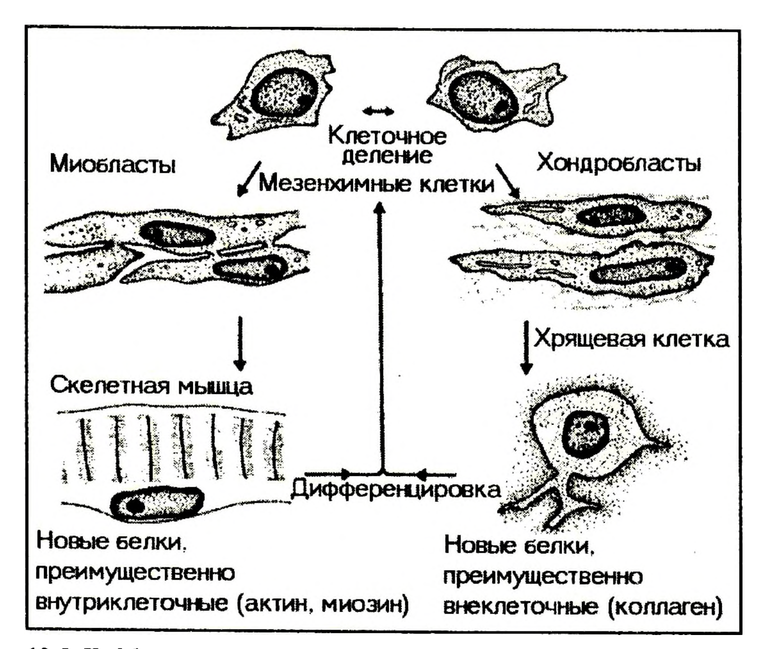


Рис. 13.5. Дифференцировка неспециализированных клеток мезодермы (мезенхимы) в клетки двух типов - мышечных и хрящевых (по С.Н. Waddington, 1966).

дерма кожи, костная ткань, органы выделительной, половой, сердечно-сосудистой, лимфатической систем, плевра, брюшина, перикард. Из *мезенхимы* образуются все виды соединительной ткани, гладкая мускулатура, кровь и лимфа (рис. 13.5).

Начало органогенеза называют периодом нейруляции. Нейруляция охватывает процессы формирования нервной пластинки и замыкания ее в нервную трубку. Параллельно формируются хорда и вторичная кишка, а лежащая по бокам от хорды мезодерма расщепляется на сегментированные парные структуры – сомиты.

Вначале неспециализированная спинная эктодерма под влиянием индукционного воздействия со стороны хордомезодермы превращается в нервную пластинку. Вскоре ее боковые края приподнимаются, образуя нервные валики, края которых в дальнейшем смыкаются, формируется замкнутая нервная трубка с каналом внутри – невроцелем. За счет которой сформируется нервная система (см. рис. 13.8).

Мезодерма, лежащая по бокам от хорды, подразделяется на

дорсальную и вентральную области. Дорсальная часть сегментирована и представлена парными сомитами. Вентральная часть мезодермы называется боковой пластинкой. Сомиты соединены с боковой пластинкой промежуточной мезодермой в виде сегментированных ножек сомитов.

Под индукционным воздействием, исходящим от хорды и нервной трубки, вентромедиальные части сомитов (склеротомы) превращаются во вторичную мезенхиму. Из них в итоге образуются позвонки, ребра и лопатки. Дорсолатеральная часть сомитов с внутренней стороны образует миотомы, из которых формируются скелетные мышцы и конечности. Наружная дорсолатеральная часть сомитов образует дерматомы, которые идут на формирование внутреннего слоя кожи (дермы). Из области ножек сомитов формируются нефротом и гонотом, за счет которых образуются органы выделения и половые железы. В процессе эмбрионального развития очень рано обособляются первичные половые клетки – родоначальники половых клеток взрослого организма. У млекопитающих и человека гониям обеспечивается повышенное получение питательных веществ. Первичные половые клетки перемещаются к месту окончательного расположения и входят в состав половых желез.

Следует помнить, что зачаток конкретного органа первоначально формируется из определенного зародышевого листка, но затем орган усложняется и в его формировании принимают участие два или три зародышевых листка.

13.3. ПРОВИЗОРНЫЕ ОРГАНЫ ЗАРОДЫШЕЙ ПОЗВОНОЧНЫХ

В процессе эмбрионального развития у позвоночных формируется ряд зародышевых оболочек за счет листков ткани, вырастающих из самого эмбриона.

Желточный мешок – самая примитивная зародышевая оболочка, появляющийся впервые у рыб. Желточный мешок энтодермального происхождения представляет мембрану, пронизанную сетью кровеносных сосудов, расположенную снизу под эмбрионом вокруг желтка, и служит для переноса питательных веществ из желтка к зародышу. Он непосредственно связан с кишечной трубкой зародыша. Желточный мешок имеет большое значение у рептилий и птиц, яйца которых содержат много желтка. У млекопитающих желточный мешок образуется, но не играет большой роли. У млекопитающих нет запасов желтка. Сохранение желточного мешка может быть связано с вторичными его функциями. Эктодерма желточного мешка служит

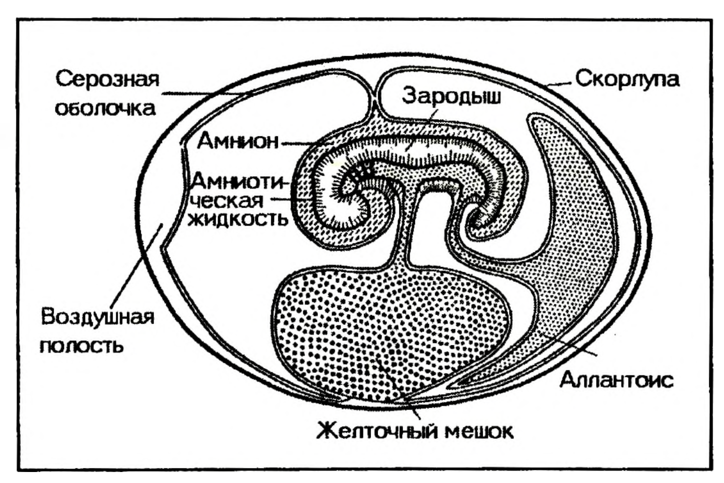


Рис. 13.6. Провизорные органы амниот на примере развития зародыша птицы (по В. Шимкевичу, 1922).

местом образования первичных половых клеток. Желточный мешок млекопитающих заполнен жидкостью с высокой концентрацией аминокислот и глюкозы, что указывает на возможность обмена белков в желточном мешке. У приматов он быстро сморщивается и исчезает без остатка до родов.

У рептилий, птиц и млекопитающих в процессе эволюции развились еще специальные зародышевые оболочки, служащие для защиты и питания эмбриона – амнион, а также хорион и аллантоис, начало развития которых происходит на 7-8-ые сутки (рис. 13.6).

Амнион (греч. amnion, amnis – река) развивается из внутреннего листка первоначальной складки тела, и представляет эктодермальный мешок, заключающий зародыша и заполненный амниотической жидкостью. Желточный мешок формируется за счет деления тонкого слоя клеток и его внезародышевых энтодермальных клеток. Пространство, образующееся между эмбрионом и амнионом, называют амниотической полостью. Оно заполняется жидкостью, выделяемой эмбрионом и амнионом. Амниотическая жидкость предотвращает потерю эмбрионом воды, служит защитной подушкой и создает возможность эмбриону для некоторой подвижности.

Амнион имеет и мезодермальный слой из внезародышевой соматоплевры, дающей начало гладким мышечным волоскам, сокращение которых вызывает пульсацию амниона. Медленные колебательные движения, сообщаемые зародышу, способствуют тому, что его растущие части не мешают друг другу.

Хорион (греч. chorion – послед) – наружная зародышевая оболочка, возникающая из эктодермы и соматоплевры. Он служит для обмена веществ между зародышем и окружающей средой. Хорион формируется из трофобласта. Трофобласт контактируя со слизистой матки, разрастается и разрушает ее. Образуется из наружного листка первоначальной складки тела. У рептилий и птиц хорион соприкасается с внутренней поверхностью скорлупы яйца, а у млекопитающих примыкает к стенкам матки. У человека и высших млекопитающих хорион у наружного конца пуповины образует пальцевидные выросты – ворсинки, врастающие в ткань матки. Эти ворсинки вместе с тканями стенки матки, в которую погружены, образуют плаценту – орган, при помощи которого эмбрион получает пищу, кислород и освобождается от углекислоты и продуктов диссимиляции. По мере развития плода плацента тоже растет, обеспечивая непрерывное взаимодействие организма матери и плода.

Аллантоис (греч. allantoeides – колбасовидный) представляет вырост пищеварительного тракта. Он растет между амнионом и хорионом. У рептилий и птиц аллантоис служит местом накопления азотистых отходов метаболизма. Аллантоис сливается с хорионом, образуя хорион-аллантоисную оболочку, богатую кровеносными сосудами, через которую эмбрион поглощает кислород, отдает углекислоту и выделяет продукты обмена.

У человека аллантоис невелик, от него идут кровеносные сосуды к плаценте, а желточный мешок не выполняет никакой роли. По мере роста эмбриона, желточного мешка и аллантоиса суживаются края амниотических складок, сближаются и образуют трубку – пупочный канатик (пуповина), которая, таким образом, содержит аллантоис, желточный мешок и крупные кровеносные сосуды. Через эти сосуды эмбрион получает питание от организма матери.

При сравнении образования, строения и функций провизорных органов млекопитающего с подобными органами других амниот отмечается интенсификация одних и ослабление других функций, а также расширение функций. Таким образом, в эволюции провизорных органов проявляются те же способы феногенетического преобразования органов, что и у постоянных органов животных.

13.4. ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА

Эмбриональное развитие человека можно разделить на начальный период (1-я неделя развития), зародышевый период (2-8-я неделя развития) и плодный периоды, завершающийся актом рождения ребенка.

Дробление зиготы человека характеризуется рядом особенностей. Борозда первого дробления проходит через полюса зиготы, причем один из бластомеров крупнее другого, что указывает на неравномерность дробления. Бластомеры вступают в следующее деление асинхронно, поскольку борозда дробления проходит по меридиану, перпендикулярно к первой. В результате возникает стадия трех бластомеров. Благодаря асинхронному дроблению могут возникать стадии с нечетным числом бластомеров (5, 7, 9 и т.д.). В процессе дробления на 3 сутки образуется скопление бластомеров, называемое морулой. Одни из бластомеров (светлые) располагаются на периферии, другие (темные) находятся в центре. Из светлых бластомеров образуется окружающий зародыш *трофобласт (греч. trophe – пища + бласт)*. Клетки трофобласта обладают способностью растворять ткани, благодаря чему зародыш внедряется в стенку матки. Далее клетки трофобласта отслаиваются от клеток зародыша и образуют полый пузырек. В результате дальнейшего дробления зародыш принимает форму диска, который располагается на внутренней поверхности трофобласта.

На 4-е сутки на стадии 58 бластомеров внутри морулы появляется жидкость. Бластомеры выдавливаются на периферию. Внутри образуется полость (бластоцель). Зародыш превращается в бластоцисту. В бластоцисте выделяют трофобласт (наружный слой клеток) и зародышевый узелок или эмбриобласт (внутренняя клеточная масса). Эмбриобласт оттесняется жидкостью к одному из полюсов бластоцисты. Позднее из трофобласта разовьется хорион, а из эмбриобласта – сам зародыш (рис. 13.7).

Примерно на 6-7-е сутки после оплодотворения зародыш, свободно плававший в полости матки уже в течение 2-3-х суток, готов к погружению в слизистую оболочку (имплантации). Клетки трофобласта, вступив в контакт с материнскими тканями, быстро размножаются, разрушая при этом слизистую матки. За счет трофобласта образуются два слоя – внутренний (цитотрофобласт) и наружный (синцитиотрофобласт). Одновременно происходит уплощение зародышевого узелка (эмбриобласта).

При *гаструляции* одновременно с разделением трофобласта на два слоя происходит уплотнение зародышевого узелка. Последний

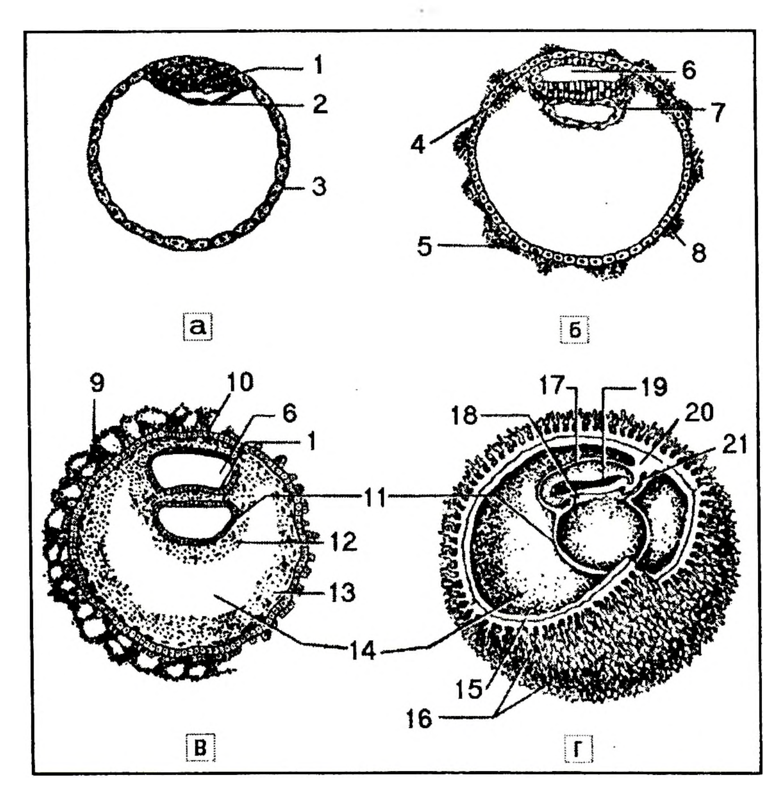


Рис. 13.7. Строение зародыша человека в период с 10-го до 20-го дня развития (а-г):

1- эктодерма; 2 -энтодерма; 3 - эктодерма трофобласта; 4 -мезодерма; 5 - клеточный трофобласт; 7 - желточный мешок; 8 - синцитий; 9 - сагитальный трофобласт; 10 - цитотрофобласт; 11- энтодерма желточного мешка; 12 - висцеральная мезодерма; 13 - соматическая мезодерма; 14 - внеэмбриональный целом; 15 - мезодерма хориона; 16 - ворсинки хориона; 17 - эктодерма амниона; 18 - передняя кишка; 19 - зародышевый диск; 20 - ножка плода; 21 - аллантоис (по К. Вилли, В. Детье, 1974).

превращается в двухслойный зародышевый щиток, происходит гаструляция. Нижний слой щитка (гипобласт или первичная эктодерма) полностью расходуется на образование внезародышевой энтодермы. Она, вместе с трофобластом, образует первичный желточный мешок млекопитающих. Эти процессы по времени приходятся на 9-е сутки. Верхний слой клеток (эпибласт) служит источником будущей эктодермы, мезодермы и вторичной энтодермы.

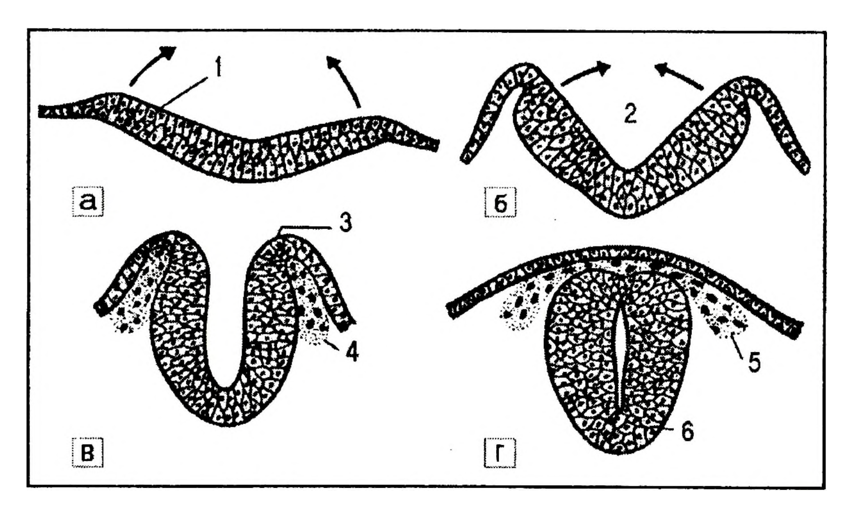


Рис. 13.8. Закладка нервной трубки у эмбриона человека на последовательных стадиях развития (а-г):

1 - нервная пластинка; 2 - нервный желобок; 3 - нервная складка; 4 - нервный гребешок; 5 - зачаток нервного ганглия; 6 - нервная трубка (по К. Вилли, В. Детье, 1974).

На 16-е сутки в эпибласте образуется первичная полоска, в головном конце которой образуются *гензеновский узелок и первичная ямка.* Прехордальная пластинка находится на головном конце зародыша. Ее клетки образуют зачаток хорды и мезодермы (хордомезодермальный отросток). Гензеновский узелок плавно смещается к хвостовому концу зародыша. Первичная полоска укорачивается, а зачаток хорды удлиняется.

К концу 3-й недели над зачатком хорды образуется нервная пластинка, в центре которой формируется прогиб в виде нервного желоба (рис. 13.8). По бокам прогиба возвышаются нервные валики. Это начало нейруляции. За счет смыкания нервных валиков формируется нервная трубка, которая погружается под эктодерму и отделяется от нее. Полоска клеток, лежащая под нервной трубкой формирует хорду. По бокам от хорды и нервной трубки в средней части зародыша появляются сомиты (сегменты спинной мезодермы).

К концу 4-й недели начинается формирование первичной кишки, закладка сердца и сосудистой сети желточного мешка. В возрасте около 31 дня зародыш достигает 7,5 мм в длину. К этому времени завершаются ранние стадии развития сердца. Хорошо видны зачатки рук, ног. Появляются три пары висцеральных дуг. В возрасте около 6

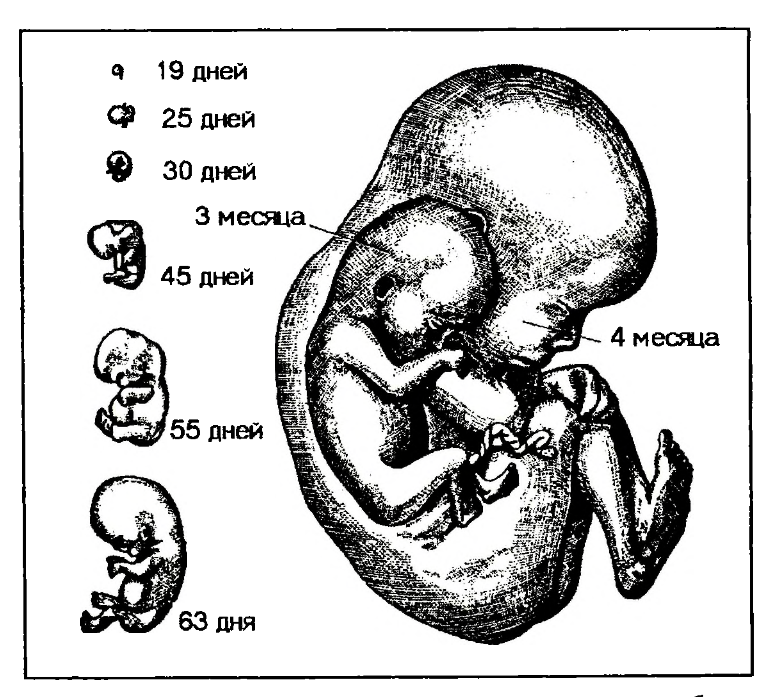


Рис. 13.9. Зародыш и плод человека на разных стадиях внутриутробного развития (по К. Вилли, В. Детье, 1974).

недель размеры зародыша достигают 12 мм. Различаются 5 первичных отделов мозга, формируются тимус, паращитовидные железы, идет гистогенез пищеварительного тракта и половая дифференцировка гонад. Между 6-й и 8-й неделями у зародыша намечаются черты лица, обособляется шея, голова становится круглой, возникают зачатки наружного уха и носа. Глаза смещаются с боковых поверхностей спереди и сближаются, появляются веки. Четко оформляются все отделы конечностей, хорошо развиваются пальцы, особенно на руках. Хвост почти незаметен. В переднем отделе мозга начинается рост больших полушарий. К концу 8-й недели завершается дифференцировка гонад в мужские или женские и завершается зародышевый период развития. Практически все остальные структуры и системы органов дифференцированы. Зародыш достигает 40 мм в длину, его масса составляет около 5 г (рис. 13.9).

Развитие провизорных органов у человека также имеет свои

особенности. Начало развития хориона и амниона приходится на 7-8-е сутки. Хорион формируется из трофобласта. Синцитиотрофобласт, контактируя со слизистой матки, разрастается и разрушает ее. К концу 2-й недели образуются первичные ворсинки хориона за счет клеток цитотрофобласта. На 3-й неделе в первичные ворсинки врастает мезодермальная мезенхима, и формируются вторичные ворсинки. К концу 3-й недели появляются кровеносные сосуды. С этого момента ворсинки называются третичными, а область смыкания ворсинок хориона со слизистой матки получает название плаценты.

Амнион формируется за счет расхождения клеток эпибласта (внутренней клеточной массы). Полость амниона оказывается полностью выстланной эктодермальными клетками.

Желточный мешок формируется за счет отделения тонкого слоя клеток гипобласта и его внезародышевых энтодермальных клеток. Образовавшийся первичный желточный мешок спадается и преобразуется на 13-е сутки во вторичный желточный мешок.

Аллантоис формируется у зародыша человека в виде кармана вентральной стенки задней кишки. Мезодерма аллантоиса соединяется с мезодермой хориона, внедряя в него кровеносные сосуды.

С 9-й недели начинается плодный период, он характеризуется ростом структур, дальнейшей дифференцировкой и началом функционирования. Плодный период завершается актом рождения.

13.5. ГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Молекулярно-генетические процессы, определяющие течение начальных этапов индивидуального развития, как у беспозвоночных, так и позвоночных, в основном, сходны и начинаются еще в прозиготный период. Основу процесса индивидуального развития составляет наследственная информация, получаемая потомками от родителей, реализация которой зависит от факторов внешней и внутренней среды.

Для всех многоклеточных организмов характерна общая схема онтогенетических процессов, состоящая из трех этапов: информация для экспрессии и репрессии генов; информация от генов; информация от белков (рис. 13.10). На первом этапе определенные гены, регулирующие процесс онтогенеза, получают информацию от соседних клеток, продуктов метаболизма, гормонов и других факторов для своей активации (экспрессии) или репрессии. На втором этапе снимается информация с генов в виде процессов транскрипции и трансляции, в результате чего синтезируются различные полипептидные цепи. Это могут быть белки, регулирующие внекле-

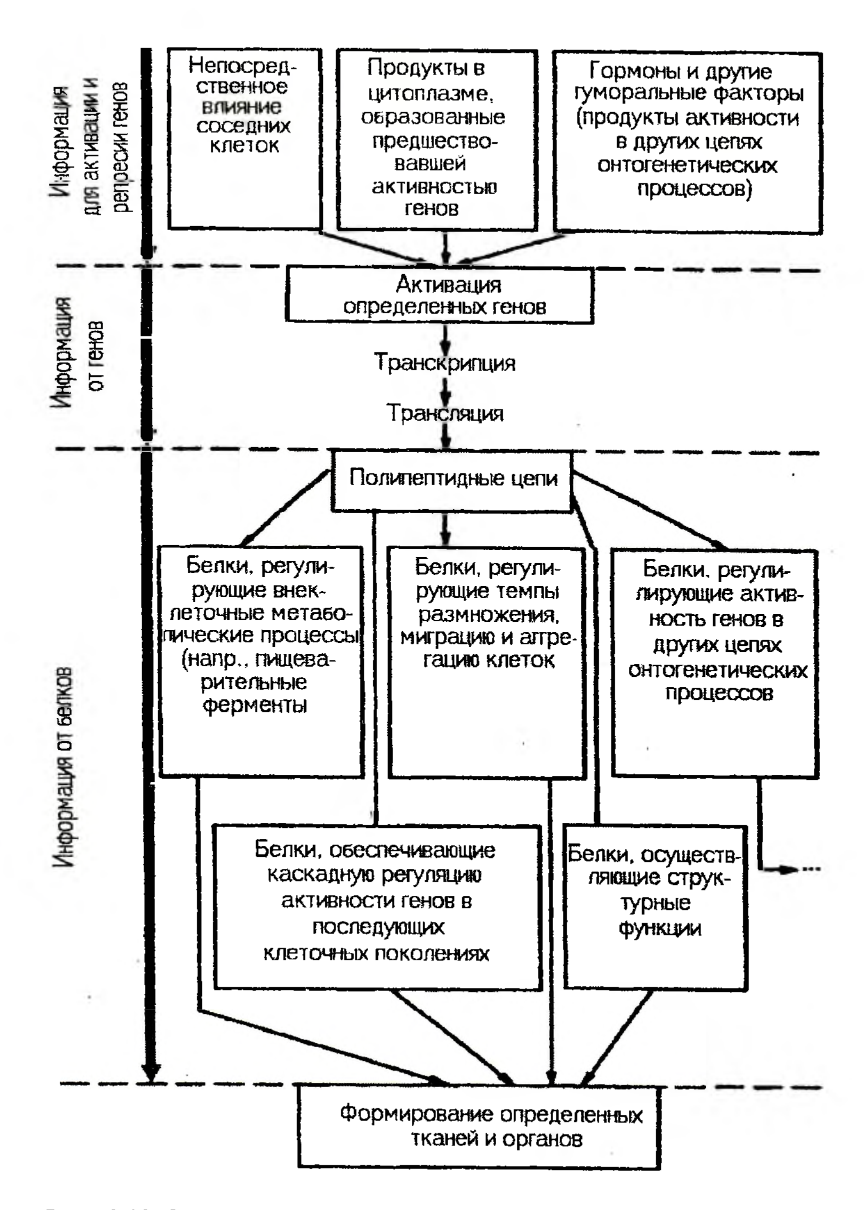


Рис. 13.10. Схема взаимоотношений звеньев в цепи онтогенетических процессов у многоклеточных (по Б.В. Конюхову, 1971, с изменениями).

точные метаболические процессы, темпы размножения, миграцию клеток, структурные функции, активность целого ряда генов различных цепей онтогенетических процессов и т.д. На третьем этапе поступает информация от указанных белков для формирования определенных тканей и органов.

В процессе оогенеза в будущей яйцеклетке происходит усиленный синтез рРНК, рибосом и тех иРНК, которые после оплодотворения понадобятся для начального периода развития эмбриона. В ооцитах земноводных и других животных интенсивность этого синтеза может возрастать благодаря процессу амплификации (или умножения) генов рРНК. Этот процесс происходит следующим образом. При репликации генов рРНК часть из них выходит из хромосомы в ядерный сок, располагается вблизи ядерной мембраны и продолжает там автономно реплицироваться, причем число таких генов рРНК во много раз превышает число генов рРНК, находящихся в ядрышковом организаторе хромосомы. Затем в сотнях или даже тысячах сформированных таким образом добавочных ядрышках происходит транскрипция, и огромное число молекул рРНК поступает из ядра в цитоплазму и используется при образовании рибосом. Не исключено, что могут амплифицироваться и другие гены. У земноводных мейоз надолго приостанавливается в диплонеме, и в течение этого периода в ооците происходит усиленный синтез иРНК. Хромосомы при этом удлиняются, отчетливо видны хромомеры. От многих хромомер отходит в стороны по паре больших петель, что придает хромосоме вид ершика для мытья посуды. Такие хромосомы получили название «ламповых щеток». На этих петлях происходит синтез иРНК. Многие иРНК могут длительно сохраняться, образуя в комплексе с белком частицы, и использоваться для трансляции лишь много времени спустя после того, как были синтезированы на ДНК. Запасы иРНК в яйце пополняются, кроме того, молекулами иРНК, проникающими в него из клеток яичника.

После оплодотворения начинается дробление зиготы, регулируемое на первых порах исключительно информацией, содержащейся в яйце. Активный синтез белка идет за счет полученного из яйца запаса рибосом и иРНК. Таким образом, материнский и отцовский геномы в этом периоде полностью репрессированы.

У иглокожих и земноводных на стадии дробления двух бластомеров каждый из последних, если они будут изолированы друг от друга, может развиться в полноценный организм. Следовательно, на этой стадии они равнонаследственные или тотипотентны (омниопотентны). У тритона тотипотентность сохраняется до стадии 16 бласто-

меров, у кролика – до стадии 4 бластомеров. *Тотипотентность (лат. totus – весь, целый и patencia – сила)* наблюдается и в бластомерах человека, что подтверждается случаями рождения двух, четырех и даже семи монозиготных близнецов.

Со стадии бластулы зародышевые клетки теряют тотипотентность. Начинается дифференцировка – формирование разнообразных структур и частей тела из относительно однородного материала зародыша. Однако, несмотря на утрату тотипотентности и дифференцировку, клетки полностью сохраняют генетическую информацию, что подтверждается опытами, проведенными в 1964-1966 гг. Д. Гердоном. Ученый пересаживал ядра из клеток кожи, кишечника головастика в яйцеклетки, лишенные ядер. Многие такие яйцеклетки развивались в нормальных головастиков. Этот же прием был использован при селекции овцы Долли в Англии. Если подобные опыты по клонированию будут перенесены на человека, появиться возможность получать копии генетически идентичных близнецов.

В эмбриогенезе лягушки синтез иРНК, прекратившийся в яйце, возобновляется только в середине стадии бластулы, где зародыш состоит приблизительно из 1000 бластомеров, тРНК начинают синтезироваться в конце стадии бластулы, а рРНК и новые рибосомы впервые образуются только на стадии гаструлы (рис. 13.11).

В эмбриогенезе мыши синтез иРНК, тРНК и рРНК начинается раньше, на стадии 2-4 бластомеров, но и тут первые стадии развития зародыша протекают по плану, определяющемуся сначала исключительно, а затем преимущественно информацией, полученной от матери через цитоплазму яйца (рис. 13.11).

На протяжении первых стадий эмбриогенеза, вплоть до поздней бластулы, реализуется, главным образом, та часть генетической информации, которая касается общих метаболических процессов, присущих всем делящимся клеткам. Затем происходит постепенная депрессия тканеспецифических генов, т.е. начинается дифференцировка клеток зародыша.

В ядрах дифференцированных клеток большинство генов находится в репрессированном состоянии, число же активно работающих структурных генов различно в различных тканях и органах. Это позволяет считать, что в большинстве случаев их доля не превышает 10-20%, но в разное время она состоит из разных генов. Все структурные гены эукариот можно условно разделить на три типа.

1. Гены, функционирующие во всех клетках организма. К ним принадлежат гены, кодирующие ферменты энергетического обмена, ответственные за синтез важнейших макромолекул и образование об-

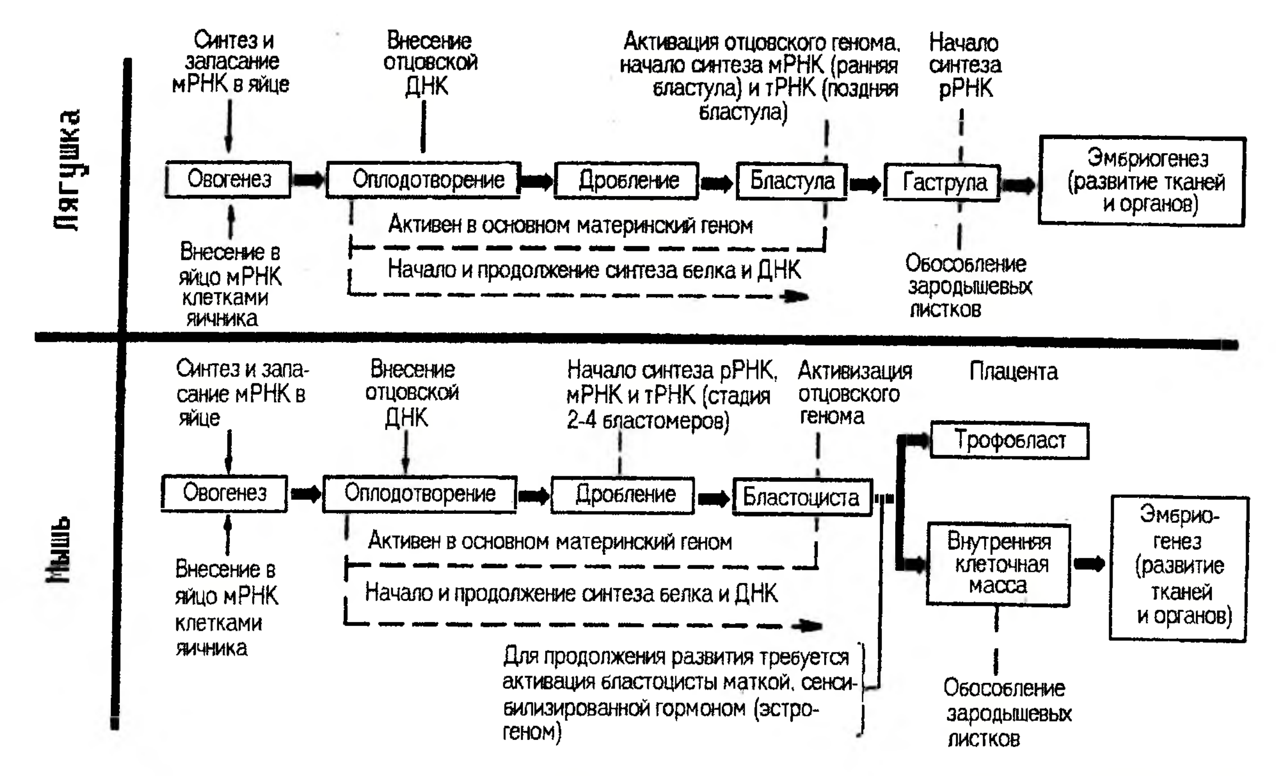


Рис. 13.11. Изменения активности генов в раннем эмбриогенезе (по Д. Гердону - для лягушки, по Б.В. Конюхову - для мыши, с изменениями).

щих для всех клеток структур.

2. Гены, функционирующие только в тканях одного типа. Это гены, определяющие синтез миозина в мышцах, коллагена – во всех опорных тканях и т.п.

3. Гены, необходимые для выполнения специализированными клетками узких функций (синтез гемоглобина в эритроцитах, разных гормонов в эндокринных железах, трипсина, амилазы и других ферментов в пищеварительном тракте, белка хрусталика, кератина волос и т.д.). При этом клетки, морфологически почти тождественные и функционально близкородственные, могут отличаться по активности отдельных генов. Например, свойства хряща в позвоночнике отличаются от свойств хряща скелета пальцев.

13.6. ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ИНДУКЦИЯ

У животных на стадии гаструлы и позже обособляются стволовые клетки, разные популяции которых дают начало различным тканям и органам. Начиная с этого момента в ходе развития устанавливаются индукционные отношения между тканями и органами, т.е. влияние одной ткани на другую, направляющее характер ее развития. Феномен получил название эмбриональной индукции. Явление эмбриональной индукции было открыто Г. Шпеманом и Г. Мангольдом в 1924 г. Первичным индуктором являются клетки верхней губы бластопора, вызывающие дифференцировку клеток спинной стороны эктодермы и образование нервной трубки, которая в свою очередь, индуцирует образование хорды с дорзальной части энтодермы, а хорда – образование пищеварительной трубки из клеток вентральной части энтодермы (вторичные индукторы). Механизм индукции состоит в образовании в клетках ткани «индуктора» специфических веществ, которые мигрируют в соседнюю индуцируемую ткань, меняют путь ее развития. Природа индукторов пока неясна. В настоящее время считают, что эмбриональная индукция обусловлена выделением специфических химических веществ – индукторов, которые включают и выключают определенные блоки генов в близлежащих клетках.

13.7. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Изучение развития животных привело к представлениям о так называемых «критических периодах» в развитии организмов. Под этим термином понимают периоды, когда зародыш наиболее чувствителен к повреждающему действию разнообразных факторов, которые могут нарушить нормальное развитие, т.е. это периоды наименьшей

устойчивости зародышей к факторам внешней среды. Организм в разные периоды своей жизни не одинаково чувствителен к повреждающим факторам. В один критический период зародыш более чувствителен к температуре, в другой – к химическим агентам и т.д. В критические периоды у зародыша сильно меняется метаболизм, резко усиливается дыхание, падает темп роста. Различают критические периоды общие для всего организма и критические периоды в развитии отдельных органов. Критические периоды совпадают с активной морфологической дифференцировкой, с переходом от одного периода развития к другому. У млекопитающих имплантация бластоцисты в стенку матки является критическим периодом – переходом к новым условиям питания и газообмена, требующих новых приспособлений. Развитие плаценты и переход к плацентарному питанию и газообмену представляет новый критический период.

Применительно к человеку П.Г. Светлов выделил следующие критические периоды: период имплантации (6-7 сутки после зачатия), период плацентации (конец 2 недели беременности) и перинатальный период (роды). С критическим периодом в организме новорожденного связаны изменение условий существования и перестройка деятельности всех систем организма (характера кровообращения, дыхания, питания).

Изучение критических периодов в эмбриогенезе показывает необходимость охраны материнского организма от вредных факторов, действие которых будет затрагивать не только организм матери, но и эмбриона или плода.

13.8. РОЛЬ ФАКТОРОВ СРЕДЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Развитие зародыша протекает при непрерывном взаимодействии наследственных и внешних факторов. В процессе таких взаимоотношений формируется фенотип, фактически отражающий результат реализации наследственной программы в конкретных условиях среды. Несмотря на то, что внутриутробное развитие зародыша у млекопитающих происходит в относительно постоянной среде в оптимальных условиях, влияние внешних неблагоприятных факторов в этом периоде вовсе не исключено, особенно при их возрастающем накоплении в окружающей среде в связи с техническим прогрессом. Установлено, что различные нарушения в обмене веществ, недостаток или избыток некоторых витаминов, инфекционные и эндокринные болезни беременной женщины способны вызвать тяжелые нарушения эмбрионального развития. При недостаточности функции какой-либо эндокринной железы у матери происходит нарушение функции соответствующей

железы у эмбриона.

Избыток некоторых гормонов может стать причиной аномалии развития. Например, после введения кортизона самкам крыс на 12-й день беременности у всех зародышей сформировалась «волчья пасть» при отсутствии других дефектов развития. Следовательно, действие гормонов строго избирательно. Заболевание краснухой в начале беременности не отражается на здоровье женщины, но может сказаться на развитии эмбриона: возникают пороки развития сердца, органов зрения, слуха, челюстно-лицевого аппарата.

Физиологическое состояние материнского организма оказывает существенное влияние на потомство, что обязательно должны учитывать врачи женских консультаций.

В настоящее время человек во все периоды своей жизни подвергается воздействию химических, физических, биологических и психологических факторов. Воздействие на организм матери во время беременности различных химических, физических и биологических агентов может привести к нарушению развития эмбриона и рождению урода или внутриутробной смерти плода. *Тератогенным (греч. teratos – урод)* действием могут обладать хинин, алкоголь, кофеин, различные токсические вещества, а также простейшие (малярийные плазмоиды, токсоплазма), вирусы (вирус краснухи). Тератогенным действием могут обладать некоторые лекарства (гормоны). В 50-х годах XX века в Германии, США применялся снотворный препарат для беременных женщин талидомид, оказавшийся тератогенным. Применение талидомида явилось причиной уродства (отсутствие или недоразвитие скелета конечностей, лица и др.) нескольких тысяч новорожденных. В настоящее время показано, что и ряд других фармакологических препаратов способны вызвать уродства плода или его гибель. Мощным повреждающим тератогенным фактором являются рентгеновские лучи и другие ионизирующие излучения. Необходимо осторожно назначать беременным рентгеноскопические, рентгенографические или флюорографические исследования. Это касается также назначения лекарственных препаратов, физиотерапевтических процедур, особенно в ранние сроки беременности.

Большой вклад в развитие тератологии человека внесли белорусские ученые, в частности, школа Ю.В. Гулькевича. Профессорами Г.И. Лазюком, В.П. Кулаженко, М.К. Недзьведем, Г.И. Кравцовой написано первое руководство для врачей по тератологии человека (1991), где дано описание врожденных пороков, их популяционная частота, удельный вес, а также генетический риск их проявления.

13.9. ЦЕЛОСТНОСТЬ ОНТОГЕНЕЗА. КОРРЕЛЯЦИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Организм развивается как целостная система в единстве с условиями среды. В его развитии можно выделить ряд факторов, детерминирующих развитие.

Генетические факторы запрограммированы в ядре, и за счет их реализации из зиготы курицы всегда развивается курица, а из зиготы человека – человек независимо от факторов внешней среды. За счет неоднородности цитоплазмы в зиготе возникают различные виды клеток, благодаря чему начинается взаимодействие частей зародыша. От этого зависит первичная дифференцировка. Усложнение в строении и формировании частей тела достигается благодаря взаимодействию между клетками. Клетки зародыша способны реагировать на индуцирующее влияние других клеток образованием определенных структур (эмбриональная индукция). Эти потенции не могут реализоваться без влияния соседних клеток. Онтогенез на этом этапе развития направляется взаимодействиями между частями организма, оказывающими влияние на реализацию генотипа в различных частях зародыша.

Внешними для зародыша могут быть различные факторы физической (изменение температуры, действие лучистой энергии), химической (влияние лекарственных веществ) и биологической (влияние паразитических организмов и их метаболитов) природы. Даже кратковременное их действие оказывает существенное влияние на формирование и развитие органов и целого организма.

Форма и функции органов и тканей развивающегося организма неразрывно взаимосвязаны, и морфологические явления имеют свою физиологическую основу. Организм не является мозаикой частей, органов или признаков. Развитие организма как единого целого обусловливается сложная системой связей, т.е. корреляцией. И.И. Шмальгаузен (1884-1963) выделил три вида корреляций – геномные, морфогенетические и эргонтические или функциональные.

Геномные корреляции обеспечиваются целостностью генетической конституции развивающегося организма. Они могут осуществляться непосредственно генами через биохимические процессы, совершающиеся в клетках, в которых реализуется изменение. Механизмами геномных корреляций являются генный баланс генотипа, сцепленное наследование генов, различные формы взаимодействия генов, а также множественное действие гена. Так, генные системы, регулирующие процессы пролиферации и гибели клеток на различных этапах органогенеза, обеспечивают разные пропорции тела у мужчины и женщины.

Морфогенетические корреляции – взаимозависимости между двумя и более морфологическими процессами. Они возникают между органами, пространственно связанными между собой. Морфогенетические корреляции основываются на феномене эмбриональной индукции (хордомезодерма и развитие нервной трубки из эктодермы, преобразование эктодермы в наружную часть роговицы под влиянием хрусталика глаза) или на общности эмбриональных закладок органов. Так, у млекопитающих и человека из одного общего зачатка первой и второй пар жаберных дуг происходит формирование первичных челюстей, подъязычной кости, части хрящей гортани, шиловидного отростка черепа и трех слуховых косточек.

Эргонтические корреляции – корреляции между частями органа, обусловленные функциональными зависимостями между ними. Например, наличие корреляции между развитием нервных центров, нервов и периферических органов; корреляция между развитием мышц, нервов и кровеносных сосудов руки; корреляция между вторичными половыми признаками и развитием гонад.

Для разных этапов онтогенеза характерны различные типы корреляций. В онтогенезе в результате процессов дифференциации возникают новые соотношения, т.е. новые и новые корреляции. Это приводит к дальнейшим дифференцировкам. Другими словами, движущие силы индивидуального развития создаются по мере дифференцировки зародыша в результате взаимодействия продуктов этой дифференцировки, в результате чего организм развивается на всех стадиях как согласованное единое целое.

ГЛАВА XIV. ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ. СТАРЕНИЕ И СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА

14.1. ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ, ЕГО ПЕРИОДЫ

Постнатальное развитие – этап онтогенеза, начинающийся моментом выхода зародыша из яйцевых оболочек или рождения и заканчивающийся смертью организма. Постнатальный онтогенез делят на три периода: дорепродуктивный, репродуктивный и пострепродуктивный.

Дорепродуктивный период называют еще периодом роста и формообразования. Он характеризуется продолжением начавшегося еще в эмбриональной жизни органогенеза и увеличения размеров тела. К началу этого периода все органы достигают той степени

дифференцировки, при которой организм может существовать и развиваться вне организма матери или вне яйцевых оболочек. С этого момента начинают функционировать пищеварительный тракт, органы дыхания и органы чувств. Нервная, кровеносная и выделительная системы начинают свои функции еще у зародыша. В течение дорепродуктивного периода окончательно складываются видовые и индивидуальные особенности организма, и особь достигает характерных размеров. У человека дорепродуктивный период называют ювенильным (лат. juvenilis – юный). Этот период в зависимости от типа онтогенеза протекает по-разному при прямом и непрямом развитии.

При прямом развитии новорожденные отличаются от взрослых форм размерами, недоразвитием ряда органов и пропорциями тела. Эти особенности отмечаются и у человека. У него недоразвит скелет, мышцы, центральная нервная система, внутренние органы.

При непрямом развитии личинка претерпевает превращение или метаморфоз. Метаморфоз встречается у кишечнополостных, плоских, круглых червей, моллюсков, членистоногих, а из хордовых – у земноводных.

Репродуктивный период или период зрелости. Он характеризуется завершением формирования половой системы и началом размножения. Продолжительность этого периода у некоторых видов (поденка, тутовый шелкопряд) длится несколько суток, у других – много лет (млекопитающие, человек).

Пострепродуктивный период, или период старения, наступает после репродуктивного периода. Старость – закономерно и неизбежно наступающий заключительный период онтогенеза. Наступление старости связано со старением организма. Эти понятия следует строго разграничивать. Старение является причиной наступления старости, т.е. старость является следствием процессов старения.

14.2. РОСТ ОРГАНИЗМА

Для развития любого живого существа в онтогенезе характерно увеличение массы тела, т.е. наличие роста. *Рост* – количественный признак, характеризующийся увеличением количества клеток и накоплением массы внеклеточных образований, линейных размеров тела. Масса тела увеличивается до тех пор, пока скорость ассимиляции выше скорости диссимиляции. По характеру роста все живые существа могут быть разделены на две группы: с определенным и неопределенным ростом. К первой группе относятся насекомые, птицы, млекопитающие; ко второй – моллюски, ракообразные, рыбы, земноводные, репти-



Рис. 14.1. Изменение формы и пропорций тела человека в онтогенезе (по H.B. Glass, 1943).

лии.

Рост выражается увеличением длины и массы тела. Самый интенсивный рост у человека наблюдается на первом году жизни, когда длина тела ребенка увеличивается на 23-25 см. На втором году жизни темп роста замедляется, но остается высоким (10-11 см), на третьем году – 8 см. В возрасте с 4 до 7 лет ежегодно ребенок вырастает на 5-7 см. С 11-12 лет у девочек и с 13-14 лет у мальчиков до 16-17 лет наблюдается последний всплеск роста (7-8 см в год). Отмечается соответствующая закономерность и в нарастании массы тела (рис. 14.1).

14.3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ НА РОСТ ОРГАНИЗМА

На процесс роста у человека и животных влияют многие экзогенные и эндогенные факторы. Для нормального развития организм нуждается в полноценном питании. Пища должна включать необходимое по возрасту количество белков, жиров, углеводов, минеральных веществ. Роль света определяется его участием в синтезе в организме кальциферола (вит. $Д_2$) и пигмента меланина в коже. Поэтому свет можно считать важным фактором роста и развития. К экзогенным факторам, влияющим на рост и развитие организма, относятся также витамины, которые в зависимости от растворимости делятся на жирорастворимые (витамины А, Д, Е, К) и водорастворимые (витамины С, Р, РР, группы В). Витамин А входит в состав зрительного пигмента родопсина и таким образом влияет на остроту зрения, а также на развитие эпителия кожи, конъюнктивы и рост организма. Витамин $Д_2$ регулирует обмен кальция и фосфора. Витамин

К участвует в процессах свертывания крови, а витамин Е влияет на гаметогенез. Витамин С оказывает влияние на прочность сосудистых стенок и рост организма, витамин Р – на резистентность и проницаемость капилляров; витамины B_1 и B_6 – на нервную систему; витамины B_2 и РР – на нормальное развитие слизистых оболочек, конъюнктивы глаз, кожи; витамин B_{12} – на процессы кроветворения.

Из эндогенных факторов, влияющих на рост и развитие организма, большое значение придается гормонам.

Гипофиз является центральной эндокринной железой, гормоны которой управляют работой периферических эндокринных желез (щитовидной, надпочечников, островков Лангерганса поджелудочной железы, семенников, яичников). В гипофизе различают переднюю, среднюю и заднюю доли, которые продуцируют, кроме тропных (греч. tropos – слово для достижения большей выразительности), собственные гормоны. К тропным гормонам передней доли гипофиза относятся тиреотропный гормон, регулирующий функцию щитовидной железы, адренокортикотропный – надпочечников, фолликулостимулирующий и лютенизирующий гормоны – гонад. Передняя доля гипофиза секретирует собственный соматотропный гормон (СТГ), который влияет на синтез белка, что обеспечивает усиленное размножение клеток, увеличение линейных размеров и массы организма. Если у ребенка с детства наблюдается снижение продукции СТГ, то развивается гипофизарная карликовость (нанизм). При повышенной секреции СТГ, наоборот, отмечается гигантизм. Если секреция СТГ усиливается у взрослого человека, то развивается акромегалия (греч. acron – конечность, megas – большой) – разрастание костей кисти, стопы и лица. Средняя доля гипофиза продуцирует меланотропин, который регулирует синтез меланина в клетках кожи. Задняя доля гипофиза продуцирует 2 гормона. Вазопрессин обеспечивает регуляцию диуреза и кровяного давления; окситоцин стимулирует сокращение гладких мышц матки.

Гормоны щитовидной железы (тироксин, 3-йодтиронин) усиливают окислительные процессы, идущие в митохондриях. При недостаточности функции щитовидной железы у ребенка развивается заболевание кретинизм, характеризующееся психической отсталостью, задержкой роста и полового развития, нарушением пропорций тела, поскольку трубчатые кости развиваются короткими и толстыми. Гиперфункция щитовидной железы, развивающаяся у взрослого человека, приводит к заболеванию – гипертиреотоксикозу, характеризующемуся повышенным обменом веществ, пучеглазием, лабильностью нервной системы и другими признаками.

Паращитовидные железы продуцируют паратгормон, оказывающий влияние на метаболизм кальция и фосфора и их выведение из организма человека. Избыток паратгормона в организме приводит к разрушению костной ткани, возможны спонтанные переломы, а его недостаток – к понижению содержания кальция в крови, тетании, задержке развития зубов.

Кора надпочечников продуцирует альдостерон, кортикостерон и глюкокортикоиды, которые регулируют диурез, кровяное давление, минеральный и углеводный обмены. Мозговое вещество секретирует адреналин и норадреналин, которые обеспечивают регуляцию сосудистого тонуса.

Островки Лангерганса поджелудочной железы секретируют инсулин и его антагонист глюкагон, обеспечивающие регуляцию углеводного обмена.

Клетки Лейдига семенников продуцируют тестостерон, благодаря которому обеспечивается регуляция сперматогенеза и формирование вторичных половых признаков. Тека-клетки яичников секретируют эстрол, эстрадиол и прогестерон, которые обеспечивают оогенез, овуляцию и формирование вторичных половых признаков.

Среди факторов, оказывающих вредное влияние на организма человека, следует отметить алкоголь и наркотики. Этиловый спирт легко проникает от матери через плаценту к плоду и быстро распространяется по его организму. Содержание в крови плода алкоголя и продуктов его метаболизма может составить 70-80% от количества алкоголя в крови беременной женщины. В ряде случаев беременность у женщин, употребляющих алкоголь, заканчивается самопроизвольным абортом, рождением мертвого ребенка или его смертью вскоре после рождения. Описан комплекс специфических поражений, возникающих у плода на основе алкогольной интоксикации. Он получил название фетального синдрома плода или алкогольной эмбриопатии. Легкая степень алкогольной эмбриопатии характеризуется преимущественно отставанием ребенка в физическом развитии и микроцефалией с недоразвитием мозга и умственной отсталостью. При средней и тяжелой стадиях алкогольной эмбриопатии присоединяются многочисленные физические дефекты и уродства, а также разнообразная психическая патология. Алкоголь является причиной преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни человека.

Вредное влияние на рост и развитие человека оказывают наркотики. Употребление наркотиков ведет к преждевременному старению и преждевременной смерти человека. Особенно опасно употребление

наркотиков в юношеском возрасте, в момент становления репродуктивного периодов онтогенеза человека. Человек может стать наркоманом в течение 1-2 лет, а иногда – и после одного-двух приемов наркотика.

14.4. АКСЕЛЕРАЦИЯ

За последние 100-150 лет наблюдается ускорение развития и физиологического созревания детей и подростков, которое получило название акселерация (лат. acceleratio – ускорение). Акселерация наблюдается уже на стадии внутриутробного развития. В постнатальном периоде рост у девушек прекращается к 16-17 годам, а у юношей – к 18-19 годам. У взрослых людей рост оказывается увеличенным по сравнению с предыдущими поколениями, в основном, за счет его ускорения в пубертатном периоде. Существует много гипотез о причинах акселерации (изменение магнитного поля Земли, теория гетерозиса или миграции людей, улучшение питания, урбанизация и др.). Скорее всего, процесс акселерации является результатом действия многих факторов. У акселерированного подрастающего поколения темпы роста окружности груди и поперечных размеров тела отстают от длины тела. Медленнее увеличиваются размеры сердца, мышц и некоторых других органов и тканей. Такая временная дисгармония свойственна организму подростков. В связи с акселерацией она несколько углубляется. Это должны иметь ввиду врачи, педагоги, спортивные тренеры. При внешнем физическом развитии может наблюдаться отставание в формировании тех или иных органов, систем, функций. Так, у 16-18-летних рожениц, не говоря уже о 14-15-летних, отмечен высокий процент различных осложнений беременности и пороков развития плода. Следствия акселерации вторгаются в повседневную жизнь на каждом шагу. Например, увеличение длины тела необходимо учитывать при проектировании высоты потолков в помещениях, мебели, расположения пультов управления и т.д.

Проблема акселерации может быть решена в результате совместных усилий специалистов различных областей знаний, кропотливого анализа множества факторов.

14.5. КОНСТИТУЦИЯ ЧЕЛОВЕКА

К особенностям характеристики роста организма, его телосложения, характера поведения применяется понятие «конституция» (лат. constitutio – состояние, сложение, свойство). Применительно к человеку *конституцию можно определить как единство морфофун-*

кциональной организации индивидуума, отражающееся в особенностях его реактивности (нормы реакции) и резистентности, и сформировавшееся в итоге реализации генетической программы развития при участии средовых и социальных факторов.

М.В. Черноруцкий в 1927 г. предложил выделять астенический, нормостенический и гиперстенический типы телосложения. У *астеников* отмечается низкое положение диафрагмы, сердце удлиненно-капельной формы, удлиненные легкие, артериальное давление имеет тенденцию к понижению, обмен веществ несколько повышен. У *гиперстеников* диафрагма расположена высоко, объемистый желудок и длинный кишечник. Сердце относительно большое, артериальное давление имеет тенденцию к повышению, преобладают процессы ассимиляции, наблюдается склонность к ожирению. *Нормостеник* – умеренно упитанный, пропорционально развитый тип (рис. 14.2).

В 30-х годах XX века немецкий врач-психиатр Э. Кречмер выделил три морфологических типа: лептосомный, пикнический и атлетический. Для *лептосомного типа* характерно незначительное развитие в ширину, все диаметры и периметры тела ниже средних, плечи узкие, руки худые, грудная клетка длинная, узкая. Люди *пикнического типа*

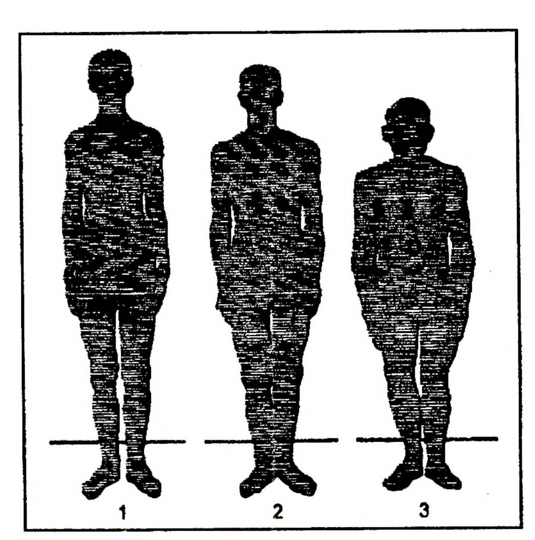


Рис. 14.2. Типы телосложения:
1 - астенический; 2 - нормостенический; 3 - гиперстенический (по М.В.Черноруцкому, 1927).

характеризуются большими размерами внутренних полостей головы, груди, живота, т.е. относительным превалированием периметров и диаметров. Пикник имеет плотную фигуру, короткую массивную шею, относительно короткие конечности. Этот тип формируется в зрелом возрасте, после 30 лет. У людей *атлетического типа* наблюдается массивный грубый скелет, хорошее развитие мышц, плечи широкие, таз относительно узкий, большие стопы и кисти. Э. Кречмер на больных показал различие в проявлении эмоциональной сферы в зависимости от типа телосложения.

У. Шелдон в 1940 г. в основу классификации положил теорию о развитии всех систем организма из трех зародышевых листков. Он выделял эктоморфный, мезоморфный и эндоморфный типы конституции, для характеристики которых ввел оценку баллами каждого тканевого компонента (от 1 до 7). Балл 1 соответствует наименьшей выраженности компонента, балл 7 – максимальной выраженности. *Крайний эктоморфный вариант* (1-1-7) соответствует описанию астенического типа. *Крайний мезоморфный вариант* (1-7-1) соответствует описанию мышечного типа. *Крайний эндоморфный вариант* (7-1-1) характеризуется округло-шарообразными формами, тенденцией к ожирению, преобладанием передне-задних размеров тела над поперечными.

В работе У. Шелдона получила свое дальнейшее развитие выдвинутая Э. Кречмером идея о связи телосложения и темперамента. Эктоморфному компоненту характерна эмоциональная сдержанность, скрытность, большая устойчивость к действию алкоголя. У мезоморфов типична уверенность в движениях и осанке, экстраверсия. Алкоголь может приводить их к агрессивным проявлениям. Для эндоморфов характерна расслабленность осанки, легкость в общении и выражении чувств, плавные смены настроения, тяга к людям в тяжелые периоды жизни. Почти во всех этих схемах, наряду с основными тенденциями телосложения, отражены и дополнительные признаки (особенности головы, шеи, конечностей, оволосения и т.д.).

Уже у самых истоков возникновения концепция конституции развивалась в тесной связи с учением о «предрасположенности» организма к определенным заболеваниям. Многие исследователи констатировали большую частоту шизофрении при высоком развитии эктоморфного компонента, а маниакльно-депрессивного психоза – при повышенных значениях компонентов эндо- и мезоморфии. Полагают, что и характер симптомов при неврозах также связан с телосложением.

Неоднократно отмечалась тенденция лептосомов к повышенной

частоте заболеваемости туберкулезом. Для них характерна повышенная возбудимость и реактивность, повышенная частота неврозов, вегетативной дистонии, гипотонии, гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

С мезоморфией обычно связывают предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (склероз коронарных артерий, инфаркты). В этиологии инфарктов чаще наблюдается избыточный относительно роста вес. У детей мезоморфного типа также может наблюдаться повышенная частота функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

У лиц пикноморфного типа (эндоморфы, гиперстеники) наблюдается повышенная склонность к некоторым эндокринным болезням, болезням обмена веществ, а также гипертонии и атеросклерозу.

Вместе с тем, указанные тенденции обнаруживаются далеко не всегда. В то же время не подлежит сомнению, что у современного человека физическое и психическое здоровье в значительной мере обусловлено социально средой. Конституция основательно нивелирует возможное влияние естественного отбора в пределах вида Homo sapiens.

14.6. СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА. РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В СТАРЕНИИ

Изучение закономерностей старения организмов составляет предмет особой биологической дисциплины – геронтологии (греч. geron – старик, logos – наука). Не будучи специалистом-геронтологом можно по внешнему виду человека отличить юношу от старика, определить с точностью 5-10 лет возраст человека. Глубокие морщины, дряблая кожа, опущенные уголки рта, убеленные сединой виски – характерные внешние признаки возраста. Вместе с тем, если провести специальные исследования, то оказывается, что разница в таких показателях, как артериальное давление, частота ритма сердечных сокращений, электрокардиограмма, электроэнцефалограмма, уровень сахара крови, данные анализа желудочного сока будет минимальной. Получается парадокс, над которым задумывался еще Демокрит (ок. 470 или 460 г. до н.э. – умер в глубокой старости), который писал: «Старость есть повреждение всего тела при полной неповрежденности всех его частей». Это кажущееся противоречие имеет глубокий биологический смысл. При старении, благодаря процессам регулирования, возникают приспособительные механизмы. Они противодействуют угасанию обмена и функций, содействуют их сохранению или противостоят резкому изменению. Вот почему на опреде-

ленном этапе старения, несмотря на некоторые очевидные структурные изменения, может сохраняться еще оптимальный уровень деятельности ряда систем. *Старение – неизбежно и закономерно нарастающий во времени, развивающийся задолго до старости многозвеньевой биологический процесс, неизбежно ведущий к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти.* Старение – результат ограничения механизмов саморегуляции, снижения их потенциальных возможностей при первичных изменениях в регуляции генетического аппарата.

Предпринимаются попытки определить возраст наступления старости. В соответствии с классификацией, принятой в наши дни, пожилыми называют людей в возрасте 60-74 лет, старыми – свыше 75 лет, долгожителями – свыше 90 лет. Это разделение условно, можно состариться в 50 лет, а можно и в 70 лет отличаться завидным здоровьем и работоспособностью. Начав движение в относительно одинаковом темпе, люди приходят к финишу в разное время. Еще в прошлом столетии С.П. Боткин, И.И. Мечников и другие исследователи высказывались о существовании физиологического и преждевременного старения. Абсурдно рассматривать любое ухудшение здоровья как преждевременное старение. Очевидно, преждевременное старение обусловливают те факторы, которые наиболее глубоко и длительно изменяют ход и течение фундаментальных обменных процессов в клетке, связанных с основными и наиболее важными ее структурами. В чисто теоретическом плане преждевременное старение следовало бы определять как степень несоответствия генетической программы развития индивидуума с ее конкретной реализацией.

Изучение долгожителей дает некоторое представление о естественной продолжительности жизни человека. Человечество разделено на два пола. Это результат специализации по двум основным формам естественного отбора – стабилизирующего (консервативная подсистема) и движущего (оперативная подсистема). Роль консервативной подсистемы, согласно гипотезе В. Геодакяна (1982), выполняет женский пол, а оперативную функцию несет «авангард» популяции – мужской пол. Известно, что эмбриональный период у мальчиков длится на 3-4 недели дольше, чем у девочек. После рождения девочки раньше начинают ходить, разговаривать. С началом репродуктивного периода девушки опережают юношей на 2 года. Репродуктивный период у женщин длится 30-40 лет (окончание к 45-55 годам). У мужчин он на 10-15 лет длиннее и заканчивается в 60-70 лет. Итак, первых три периода жизни у мужчин более длительны, чем у женщин.

Казалось бы, и пострепродуктивный период у мужчин должен быть более длинным. Однако статистика говорит об обратном. По всему земному шару продолжительность жизни у женщин, в среднем, на 3,6 года больше. Особенно эта разница велика в развитых странах. Так женщины живут дольше мужчин в Финляндии – на 9,1, во Франции – на 8, в США – на 7,8 лет. Создается странное несоответствие: стареют раньше женщины, а умирают мужчины. Согласно данным В. Геодакяна, неблагоприятные факторы среды влияют на среднюю продолжительность жизни мужчин больше, чем на долголетие женщин. Гипотеза В. Геодакяна объясняет, почему «чемпионами» среди долгожителей чаще бывают мужчины (по статистике, в Закавказье из 15 долгожителей в возрасте свыше 100 лет 14 мужчин). Именно среди мужчин особенно велик разброс (дисперсия) по какому-либо признаку. Долгожители – это и есть результат сильного отклонения от нормы по признаку «продолжительности жизни».

Многочисленные примеры показывают, что физиологическая старость связана с активной деятельностью, которая поддерживает высокий жизненный тонус старика. Примеры долгожителей показывают, что физиологическую старость нельзя считать неизбежно тяжелым и обременительным периодом жизни.

Известно, что до глубокой старости доживают немногие. Во все времена войны и эпидемии уносили жизнь многих молодых людей. От непосильного труда организм человека быстро изнашивается, и рано наступает старость и смерть. Статистические данные показывают, что в среднем продолжительность жизни человека в Европе в начале XVIII века составляла 25 лет, в конце XIX века – 38 лет, т.е. фактическая продолжительность жизни людей может быть гораздо ниже естественной.

Таким образом, по отношению к человеку биологические факторы отступают на второй план, а ведущее значение приобретают социальные условия. Средняя статистическая продолжительность жизни в России за годы советской власти увеличилась более, чем в два раза. Так, в 1913 г. она составляла 32 года, в 1927 г. – 44 года, в 1956 г. – 64 года и в 1964 г. – 70 лет. Это увеличение было связано с изменением социальных факторов быта и труда, с развитием здравоохранения и введением бесплатного медицинского обслуживания населения.

Медицинское обеспечение населения является мощным фактором социальной защиты жизни человека в процессе старения. *Гериатрия (греч. geron – старик и iatreia – лечение) – специальное научное направление по оказанию врачебной помощи при старении.* Это

раздел клинической медицины, изучающий особенности заболеваний у людей пожилого и старческого возраста и разрабатывающий методы их лечения и профилактики.

14.6.1. ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

Для объяснения процессов старения к настоящему времени выдвинуто около 500 различных гипотез, большинство из которых представляет только исторический интерес. Геронтология сегодняшнего дня стремится раскрыть первичные изменения и все последующие цепи причинно-следственных связей, ведущих к глубоким нарушениям деятельности организма.

Удаление гонад у человека, как свидетельствуют многочисленные примеры кастрации, не приводит к увеличению его продолжительности жизни. Попытки Ш. Броун-Секара (1817-1894), Е. Штейнаха (1861-1944) и других ученых достигнуть омоложения введением экстрактов половых желез, путем пересадки гонад или перевязки их протоков окончились неудачно.

И.И. Мечников считал, что продолжительность жизни зависит от соблюдения ряда условий, которые он объединил в учение о нормальной жизни и назвал *ортобиозом* (*греч. orthos – правильный + bios – жизнь)*. Концепция ортобиоза предполагала соблюдение правил гигиены, трудолюбивой умеренной жизни, рационального питания, в том числе употреблять в пищу кисломолочные продукты для создания неблагоприятной среды для гнилостных бактерий. Эта теория, как и многие другие, касалась лишь одной из причин старения.

Большинство исследователей согласны с тем, что первичные механизмы старения связаны со сдвигами в генетическом аппарате, с нарушением биосинтеза белка. Многие современные теории предполагают, что старение – следствие первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток. В онтогенезе происходят количественные и качественные изменения нуклеопротеидных комплексов, которые приводят к изменению интенсивности их самообновления и снижают активность белковосинтезирующих систем. В старости увеличивается содержание гистонов, их связи с ДНК становятся более прочными, а содержание негистоновых белков уменьшается (Бердышев Г.Д., 1972). Существенное значение в повреждении генетического аппарата придается свободным радикалам (химические частицы, имеющие неспаренный электрон на внешней орбите). Такие радикалы, как -Н, -ОН, -ООН, являются чрезвычайно реакционноспособными, и могут повреждать молекулу ДНК и мембраны клетки.

Ряд исследователей связывают начальные изменения старения

организма с изменениями биологических свойств макромолекул; РНК, ДНК, белков хроматина, ферментов. К рассматриваемому направлению относятся гипотезы, усматривающие первооснову старения в нарастающем с возрастом износе структур в диапазоне от макромолекул до организма в целом, приводящем к состоянию не совместимому с жизнью. Гипотеза износа структур включает в себя генетическую предрасположенность, условия и образ жизни, от которых зависит скорость старения.

Согласно генетическим или программным гипотезам старение находится под прямым генетическим контролем, который осуществляется с помощью специальных генов. Он связан с наличием специальных генетических программ.

Некоторые программные гипотезы основаны на допущении, что в организме функционируют биологические часы, в соответствии с которыми происходят возрастные изменения. Роль «часов» приписывают вилочковой железе, прекращающей функционирование при переходе организма в зрелый возраст.

Большую роль в последние годы относят гипотезе существования теломераз – особых ферментов укорачивающих длину специфических участков хромосом (теломер). Активность теломераз и украчение теломер приводит к старению организма.

Единой теории старения пока не создано, но можно допустить, что многие элементы частных теорий войдут в будущую синтетическую теорию старения. Интенсивность процессов старения обусловлена не только биологическими факторами, но и социальными, от которых во многом зависит продолжительность жизни человека и темпы его старения.

14.6.2 СМЕРТЬ ОРГАНИЗМА. ЭВТАНАЗИЯ

Завершающим этапом жизни организма является отрицание жизни, или смерть индивидуума. Смерть – закономерное явление. Она подготавливается всем ходом онтогенеза. Смерть всегда находит свое выражение в форме той или иной случайности. Смерть человека даже в глубокой старости наступает в результате разных причин. Случайные причины могут вызвать преждевременную смерть в любом периоде онтогенеза. У многоклеточных смерть всегда проявляется в одной форме. Упорядоченный обмен сменяется беспорядочным, тело становится трупом, который разлагается под влиянием микроорганизмов.

У одноклеточных организмов встречаются две формы завершения онтогенеза: смерть от случайных причин с образованием трупа и

естественное завершение онтогенеза делением. Так как после деления не остается трупа, предпринимались попытки утверждать (Вейсман А., 1895), что простейшие потенциально бессмертны. Представление о бессмертности заимствовано от религиозно-мистических представлений о бессмертной душе. Согласно религиозным взглядам, смерть – мгновенный акт, вызванный отделением души от тела. Биология полностью опровергла это представление, доказав, что смерть это медленно и последовательно совершающийся процесс. После смерти организма как целого, его части продолжают некоторое время жить и погибают в известной последовательности (клетки коры мозга – клетки печени – сердце – периферические органы).

Современная наука позволила уточнить понятие «смерть». Русский ученый В.А. Неговский предложил различать клиническую и биологическую смерть. *Клиническая смерть характеризуется прекращением сокращений сердца, отсутствием дыхания и рефлекторных реакций. Это первый и еще обратимый этап умирания.* В момент клинической смерти все органы и ткани остаются живыми, их метаболизм остается упорядоченным. Ее продолжительность 3-5 минут. *Биологическая смерть – процесс необратимый, который начинается с момента гибели клеток коры головного мозга и последующей гибели клеток всех тканей и органов. Биологическая смерть характеризуется неупорядоченными химическими реакциями в клетках, автолизом и разложением тканей.*

В состоянии клинической смерти можно добиться восстановления жизнедеятельности организма. В настоящее время методы оживления организма человека успешно используются в клинике (реанимация), для чего созданы специальные отделения интенсивной терапии.

С понятием «смерть» тесно связано понятие «*эвтаназия*» (греч. eu – хорошо, thanatos – смерть) – *добровольный уход из жизни с помощью или при участии врача.* Эвтаназия по сути противоречит заповеди врача, который принимая клятву Гиппократа (ок. 460 – ок. 370 г.г. до н.э.), клянется лечить больного до последнего момента его жизни. По форме эта мысль справедлива. Однако, мы не в праве игнорировать тот факт, что борьба за жизнь пациента справедлива до тех пор, пока есть надежды, что его спасение возможно. С момента, когда надежда утрачена полностью, со всей остротой встает вопрос о милосердии в его высшем проявлении. В этом случае им будет только эвтаназия. Согласно представлениям проф. С. Долецкого (1992) эвтаназия может осуществляться в двух вариантах: пассивном и

активном. *Пассивная эвтаназия* означает прекращение лечения больного или отключение его от поддерживающей жизнь аппаратуры. *Активная эвтаназия* связана с введением пациенту средств, прекращающих его жизнь при условии создания ему максимального физического или психологического комфорта. На сегодня единственная страна, в которой используется эвтаназия – это Нидерланды, где парламент в 2001 г. одобрил законопроект о полной ее легализации. У нас вопросы эвтаназии только начинают обсуждаться в теоретическом аспекте.

ГЛАВА XV. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

15.1. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГОМЕОСТАЗА

Организм как открытая живая система существует благодаря сохранению своей целостности. *Сохранение целостности индивидуальных структурных свойств организма является одним из наиболее общих биологических законов (Медавар П., 1957; Бернет Ф.М., 1964).* Этот закон обеспечивается в вертикальном ряду поколений механизмами воспроизведения, а на протяжении жизни индивидуума – механизмами гомеостаза. Термин «гомеостаз» был введен в 1929 г. В. Кэнноном. *Гомеостаз (ис) (греч. homoios – подобный, одинаковый и stasis – состояние) – относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма.* Явление гомеостаза представляет собой эволюционно выработавшееся наследственно-закрепленное адаптационное свойство организма к обычным условиям окружающей среды. Однако эти условия могут кратковременно или длительно выходить за пределы «нормы». В таких случаях явления адаптации характеризуются не только восстановлением обычных свойств внутренней среды, но и кратковременным изменением функции (например, учащение ритма сердечной деятельности и увеличение частоты дыхательных движений при усиленной мышечной деятельности). Реакции гомеостаза могут быть направлены на поддержание известных уровней стационарного состояния, на устранение или ограничение действия вредоносных факторов, на выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменившихся условиях его существования. Все эти процессы и определяют адаптацию. Поэтому понятие гомеостаза означает не только известное посто-

янство различных физиологических констант организма, но и включает процессы адаптации и координации физиологических процессов, обеспечивающих единство организма не только в норме, но и при изменившихся условиях его существования.

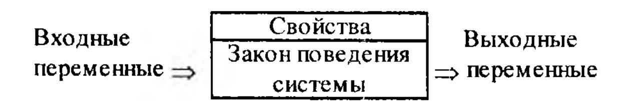
Основные компоненты гомеостаза были определены Клод Бернаром (1813-1878), В. Кэнноном (1871-1945) и дополнены новейшими данными. Их можно разделить на три группы:

А. Вещества, обеспечивающие клеточные потребности (белки, жиры, углеводы, хлорид натрия, кальций и другие неорганические вещества, кислород, гормоны).

Б. Окружающие факторы, влияющие на клеточную активность (осмотическое давление, температура, концентрация водородных ионов).

В. Механизмы, обеспечивающие структурное и функциональное единство (наследственность, регенерация, иммунобиологическая реактивность).

Принцип регулирования оказался настолько широко распространенным, что при изучении его возникла специальная наука об общих закономерностях процессов управления и регулирования, названная Н. Винером (1894-1964) кибернетикой. По А.И. Бергу (1893-1979) слово кибернетика древнегреческого происхождения: «хипернаутес» – командир корабля, «хипераутека» – искусство управления кораблем, от него искаженное – «кибернетика». *Кибернетика – наука о целенаправленном и оптимальном управлении сложными процессами, происходящими в живой природе, в человеческом обществе или в промышленности.* Пользуясь терминологией кибернетики, можно сказать, что живой организм представляет собой сложную управляе-



мую систему, в которой постоянно происходит взаимодействие множества переменных внешней и внутренней среды. Общим для всех систем является наличие определенных входных переменных, которые преобразуются в ней в соответствии с ее функциями в выходные переменные. Зависимость выходных переменных от входных определяется законом поведения системы.

В биологии входные переменные характеризуются понятиями: причина, стимул, раздражитель, а выходные – следствие, эффект, ответ, реакция и т.д. В процессах саморегуляции решающую роль игра-

ет обратная связь, т.е. влияние выходного сигнала на управляющую часть системы. Различают отрицательную (-) и положительную (+) обратную связь. Отрицательная обратная связь уменьшает влияние входного воздействия на величину выходного сигнала. Положительная обратная связь, наоборот, увеличивает действие входного сигнала. Отрицательная обратная связь способствует восстановлению исходного уровня, тогда как положительная связь чаще всего уводит систему все дальше от исходного состояния. Однако положительные связи могут быть основой саморегулирования. Все виды саморегуляции действуют по одному принципу: самоотклонение от основного уровня служит стимулом для включения механизмов, коррегирующих нарушение. Этот принцип впервые был описан П.К. Анохиным в 1935 г. под названием "эффекта обратной афферентации", который служит для осуществления приспособительных реакций.

Выделяют следующие уровни механизмов гомеостаза: генные, клеточные и системные.

15.2. ГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕННОГО КОНТРОЛЯ ГОМЕОСТАЗА

Уже на уровне первичных генных продуктов существует прямая связь: «один структурный ген – одна полипептидная цепь». Генные механизмы регуляции выражаются в том, что все процессы гомеостаза генетически детерминированы. В частности, это процессы матричного синтеза, репарации генетического материала, экспрессии и репрессии генов, сохранения диплоидного состояния соматических клеток у эукариот, генного контроля синтеза антигенов групп крови по системам AB0, Daffi, Luteran, MN, Rh-фактору, тканевой совместимости и др.

С генетической точки зрения можно различать элементарные и системные проявления гомеостаза. Примером элементарных проявлений гомеостаза может служить гистонесовместимость тканей и органов, определяющая возможность проведения пересадки тканей или органов. *Трансплантация (позднелат. transplantatio – пересаживание) – пересадка или приживление органов и тканей.* Пересаживаемый участок называется трансплантатом. Организм, дающий ткань или орган для пересадки, называют донором. Организм, которому пересаживается трансплантат, называют реципиентом. Различают аутотрансплантацию, сингенную трансплантацию, аллотрансплантацию (гомотрансплантацию) и ксенотрансплантацию (гетеротрансплантацию). При аутотрансплантации (греч. autos – сам) донор и ре-

ципиент является одним и тем же организмом. Сингенная (греч. syn – вместе + genos – род) трансплантация проводится у однояйцевых близнецов. При аллотрансплантации (греч. allos – другой) донор и реципиент различные особи одного и того же вида. Успешная аллотрансплантация у человека возможна при подборе донора и реципиента с учетом генов тканевой совместимости. При ксенотрансплантации (греч. xenos – чужой) донор и реципиент – организмы различных видов.

Успех трансплантации зависит от трансплантационного иммунитета, который определяют иммунологические реакции (тканевая несовместимость при гомо- и гетеротрансплантации). Трансплантационный иммунитет определяется генетической конституцией донора и реципиента. *Гены, ответственные за синтез антигенов, обусловливающих реакцию на пересаженную ткань, называют генами тканевой несовместимости.* Изучение генетики антигенов гистосовместимости человека имеет большую научно-практическую значимость, т.к. позволяет вести подбор совместимых донора и реципиента при пересадке органов и тканей и решать другие вопросы.

У человека главной генетической системой гистосовместимости является система HLA (англ. Human Leucocyte – лимфоцитарный антиген человека). Такое название дано потому, что антигены гистосовместимости достаточно полно представлены на поверхности лейкоцитов и выявляются с помощью антисывороток на этих клетках. Система HLA находится в 6-ой хромосоме и представлена локусами A, B, C, D_1, D_2, R (рис. 15.1). Этот комплекс сцепленных генов имеет протяженность 2 морганиды. План строения главной генетической системы гистосовместимости у различных животных и человека в принципе одинаков. В 1975 г. номенклатурный комитет по тканевой совместимости ВОЗ и Международный союз иммунологических обществ принял единую терминологию для описания генетических локусов и аллелей системы HLA. Антигены, имеющие международную унификацию, обозначаются как HLA – A1, HLA – A2 и т.д., а вновь открываемые окончательно не идентифицированные – индексом W (англ. Work – работа).

Антигены системы HLA разделяют на две группы, которые контролируются тесно сцепленными генами. Антигены первой группы выявляются на лейкоцитах серологическими методами с помощью комплемент-зависимого лимфоцитотоксического теста и называются SD-антигенами (англ. Serum defined). Они контролируются тремя сублокусами HLA-A, HLA-B, HLA-C. Антигены второй группы системы HLA определяются с помощью метода смешанных культур

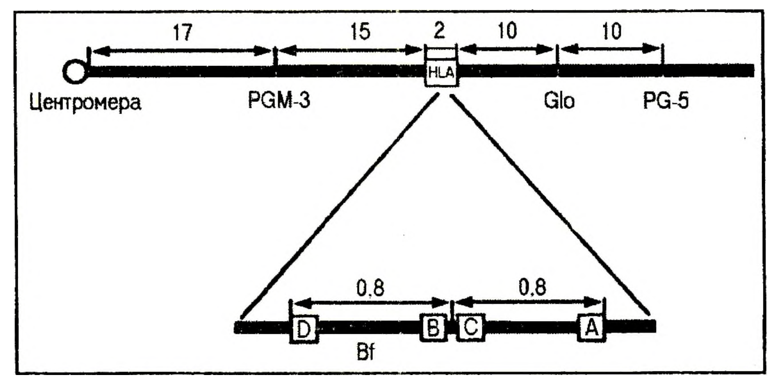


Рис. 15.1. Гены тканевой совместимости человека (по J. Dausset, 1975).

лимфоцитов и обозначаются LD – антигенами (англ. Lymphocyte defined). LD-антигены контролируются сублокусом HLA-D шестой хромосомы. Каждый из генов, контролирующих HLA-антигены человека, имеет большое число аллелей. Так, сублокус HLA-A контролирует 19 антигенов, сублокус HLA-B – 20 антигенов, сублокус HLA-C – 5 «рабочих» антигенов, локус HLA-D – 6 антигенов. Таким образом, в клетках тканей и органов людей уже обнаружено около 50 антигенов. Полагают, что полиморфизм каждого из локусов HLA-системы обусловлен происхождением одних антигенов из других и наличием тесной генетической связи между ними.

Среди неродственных лиц возможность нахождения HLA-идентичного донора колеблется от 1:4000 до 1:7000 (Петров Г.В., 1976). Идентичность донора и реципиента по антигенам системы HLA принципиально важна при пересадке органов и тканей. Так, пересадка почки, идентичной по 4 антигенам системы HLA, обеспечивает ее приживление в 70% случаев в течение 2 лет, тогда как пересадка трансплантата идентичного по 3 из 4 антигенов – в 60%, по 2 – в 45% и по 1 – в 30% случаев. Поэтому система подбора донора для пересадки органа должна вестись с помощью специальных центров, оснащенных мощными ЭВМ. Примером такой организации является «Евротрансплантат» в Голландии. В некоторых странах по системе HLA протипированы десятки тысяч людей. Начато типирование людей по антигенам системы HLA и в Беларуси.

Впервые пересадка почки белорусскими медиками была произведена в 1974 г. Отечественные хирурги освоили пересадку костного мозга и стволовых клеток (Е.П. Иванов, В.Е. Иванов, А.Л. Усс, Н.Ф.

Меланович). В Баравлянах работает Детский центр по пересадке костного мозга. Создан Республиканский научно-практический центр по трансплантации органов и тканей на базе 9-й клинической больницы г. Минска. В 2008 г. белорусскими медиками была успешно произведена первая пересадка печени.

Свойство иммунной защиты возникло в процессе эволюции как функция живой системы, обеспечивающей сохранение гомеостаза. У истоков изучения иммунной защиты организма стояли И.И. Мечников (обнаружил явление фагоцитоза и создал клеточную фагоцитарную теорию иммунитета) и П. Эрлих (основоположник гуморальной теории иммунитета). Оба ученых были удостоены Нобелевской премии в 1908 г.

Толчком к изучению иммунологических различий организмов явилось открытие К. Ландштейнером групп крови человека. В эритроцитах человека описано 14 изоантигенных систем, включающих более 70 различных антигенов, изучение которых обусловило появление иммуногенетики.

Чужеродную генетическую информацию несут бактерии, вирусы, простейшие, гельминты, членистоногие, включая измененные клетки самого организма. Все перечисленные факторы являются антигенами, т.е. веществами, при введении которых организм образует антитела или другую форму иммунного реагирования. Ф. Бернет (1961) сформулировал положение, что основное значение иммунной системы стоит в распознавании «своего» и «чужого», т.е. в сохранении постоянства внутренней среды – гомеостаза.

15.3. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА

Клеточные механизмы гомеостаза направлены на восстановление естественно погибших клеток наших тканей или органов в случае нарушения их целостности. К таким явлениям относится регенерация. *Регенерация (греч. regeneratio – восстановление) – процесс обновления структурных элементов организма и восстановление их количества после повреждения, направленный на обеспечение необходимой степени функциональной активности.* Регенерационный процесс проявляется на всех уровнях организации живой материи: обновляются белки клеток, составные части клеточных органелл, целые органеллы и сами клетки. Изучение явлений регенерации представляет большой интерес для медицины, ибо заживление любой, даже самой мелкой царапины, не говоря уже о таких сложных явлениях, как восстановление функции органов после травматизации или разрыва нерва, принадлежит к этому кругу явлений.

Задача медицины – овладеть процессами восстановления утраченных частей, научиться управлять регенерационными процессами. Явление регенерации хорошо выражено у представителей всех типов животных. У млекопитающих регенерация может осуществляться в виде молекулярной регенерации (различные уровни обновления молекул), внутриорганной, органной (увеличение числа органелл и гиперплазия ядерного аппарата) и клеточной регенерации (деление клеток).

В зависимости от особенностей регенерационной реакции в тканях и органах млекопитающих их можно распределить на три группы:

1) ткани и органы, для которых характерны клеточная регенерация (кости, рыхлая соединительная ткань, кроветворная система, эндотелий, мезотелий, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и мочеполовой системы);

2) ткани и органы, для которых характерна клеточная и внутриклеточная регенерация (печень, почки, легкие, гладкие и скелетные мышцы, вегетативная нервная система, поджелудочная железа, эндокринная система);

3) ткани, для которых характерна преимущественно (миокард) или исключительно (ганглиозные клетки центральной нервной системы) внутриклеточная регенерация.

В процессе эволюции сформировалось два типа регенерации: физиологическая и репаративная.

Физиологическая регенерация – процесс восстановления, происходящий после снашивания и утраты элементов организма в его естественной жизни. Это универсальное явление, свойственное всем живым организмам: микроорганизмам, растениям, животным и человеку. К явлениям физиологической регенерации относят непрерывное отмирание и возобновление форменных элементов крови – эритроцитов и лейкоцитов, смену волос, замену молочных зубов постоянными, восстановительные процессы в матке женщины после менструации. В процессе физиологической регенерации участвуют так называемые камбиальные клетки, т.е. наименее дифференцированные и наименее специализированные клетки (например, камбиальными клетками эпидермиса кожи являются клетки базального слоя).

На течение физиологической регенерации влияют внешние и внутренние факторы. Так, понижение атмосферного давления вызывает увеличение количества эритроцитов. На их число оказывают влияние физическая нагрузка, прием пищи, световые ванны и т.д. О влиянии внутренних факторов можно судить по следующим примерам.

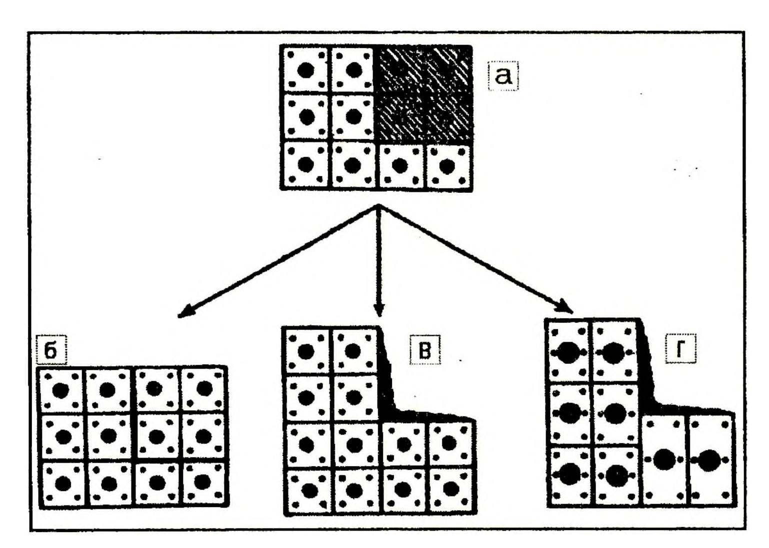


Рис. 15.2. Схема различных форм репаративной регенерации у млекопитающих:

а - повреждение участка ткани; б - полная регенерация; в - регенерационная гипертрофия; г - внутриклеточная регенерация (по Д.С. Саркисову и соавт., 1975).

Денервация конечности изменяет функцию костного мозга, что сказывается на снижении числа эритроцитов. Циклическое обновление слизистой оболочки матки находится в тесной связи с секрецией женских половых гормонов. Следовательно, влияние эндокринных желез на физиологическую регенерацию несомненно.

Физиологическая регенерация поддерживает структурный гомеостаз и обеспечивает возможность выполнения органами их функций. Она является проявлением важнейшего свойства жизни – самообновления. Восполнение численности клеток за счет их деления является выражением так называемой пролиферативной регенерации. Об интенсивности пролиферации судят по количеству митозов, приходящихся на тысячу подсчитанных клеток. В физиологической регенерации выделяют две фазы: разрушительную и восстановительную. Образующиеся продукты распада части клеток в первую фазу стимулируют пролиферацию других клеток, чем и обеспечивается вторая фаза.

Репаративная регенерация (греч. reparatio – починка) – восстановление органов и тканей, утраченных при ранении или

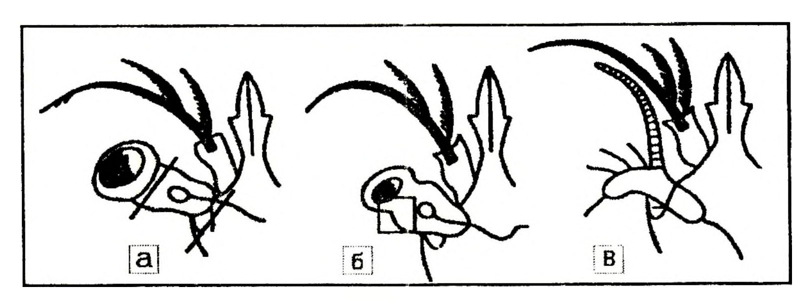


Рис. 15.3. Типичная и атипичная регенерация у рака:
а - глаз до операции (показаны 2 уровня ампутации глаза); б - при сохранении нервного узла восстанавливается глаз (гомоморфоз); в - при удалении нервного узла развивается членистый придаток (гетероморфоз) (по П.Б. Гофман-Кадошникову, 1966).

повреждении тела. Репаративная регенерация лежит в основе заживления ран, срастания костей после переломов, восстановления удаленных или поврежденных органов. Репаративная регенерация происходит не только после механических травм, но также после ожогов, химических и лучевых повреждений тканей. К репаративной регенерации относится восстановление, наступающее после разрушения тканей, вызванных различными заболеваниями, также восстановление после аутотомии (самокалечения), когда животное, например, ящерица, отбрасывает часть хвоста, которая удерживается преследователем. У позвоночных репаративная регенерация может осуществляться в следующих формах (рис. 15.2):

а) полная регенерация, когда наблюдается восстановление исходной архитектоники ткани после ее повреждения;

б) регенерационная гипертрофия, когда на месте повреждения образуется рубец, а регенерация развертывается в оставшейся части органа, масса которого увеличивается и в той или иной мере приближается к исходной в результате размножения клеток;

в) внутриклеточная компенсаторная гиперплазия ультраструктур, когда на месте повреждения образуется рубец, а восстановление исходной массы функционирующих структур происходит преимущественно или исключительно за счет гиперплазии ультраструктур в сохранившихся клетках, число которых не увеличивается, но увеличивается объем каждой из них.

Репаративная регенерация подразделяется на типичную (голоморфоз) и атипичную (гетероморфоз) (рис. 15.3). *Типичная регенерация* характеризуется восстановлением точно такого же органа, как и от-

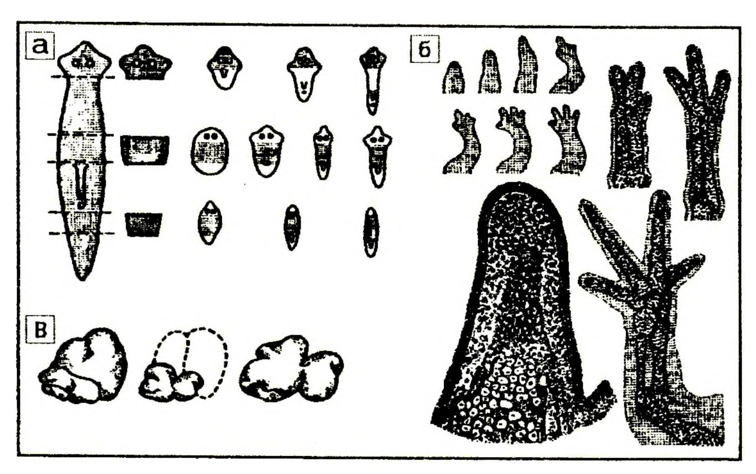


Рис. 15.4. Пути репаративной регенерации:
а - морфолаксис (из любого кусочка тела планарии может развиваться новая особь); б - эпиморфоз (последовательные стадии регенерации ноги у тритона); в - эдоморфоз (регенерационное гетеротрофия печени крысы после удаления ее части: 1 - неповрежденная печень; 2 - печень после удаления ее участка; 3 - регенерировавшая печень) (по Л.Д. Лиознеру, 1962).

торженный. Примером голоморфоза может служить восстановление конечности у аксолотля после ампутации. *Атипичная регенерация* характеризуется восстановлением органа, отличающегося по структуре от типичного. Например, при удалении глаза у рака вместе с лежащим у его основания нервным узлом, регенерирует вместо глаза членистая конечность. Изучение гетероморфозов важно для выяснения факторов, влияющих на регенерацию. Это необходимо знать для управления процессами восстановления утраченных органов.

Восстановление утраченных органов и тканей может осуществляться следующими путями: морфаллаксис, эпиморфоз, эндоморфоз, компенсаторная гипертрофия, регенерационная индукция.

Морфаллаксис – регенерация путем перестройки регенерирующего участка. При этом наблюдается перегруппировка оставшейся части организма. Величина новой особи или восстановленного органа сначала оказывается меньше исходной, но в дальнейшем увеличивается. Морфаллаксис наблюдается при регенерации гидры, планарии, асцидии и других организмов (рис. 15.4.а).

Эпиморфоз – способ регенерации, заключающийся в отрастании нового органа от ампутационной поверхности. Примерами эпиморфоза могут служить регенерация конечностей или хвоста у тритона или аксолотля, регенерация скелетной мышцы при удалении ее участка. У молодых личинок аксолотлей конечность может регенерировать за 3 недели, у взрослых тритонов – за один, два месяца. При эпиморфной регенерации не всегда образуется точная копия удаленной структуры. Такую регенерацию называют атипичной (рис. 15.4.б).

Эндоморфоз, или регенерационная гипертрофия, – явление, при котором роста от раневой поверхности не происходит, а разрастается ткань остатка органа. Примером может служить регенерация печени у млекопитающих. При ранении печени удаленная часть органа никогда не восстанавливается, раневая поверхность заживает. Внутри оставшейся части усиливается размножение клеток и в дальнейшем возможно восстановление исходной массы и объема, но не формы органа. Функция печени также возвраща-ется к норме (рис. 15.4.в).

Компенсаторная гипертрофия заключается в изменениях в одном из органов при нарушении в другом, относящемся к той же системе органов. Примером компенсаторной гипертрофии может быть увеличение в объеме одной из почек при удалении другой.

При *регенерационной индукции* остатки погибших тканей стимулируют восстановление новых. За счет остатков надкостницы хорошо восстанавливаются даже вылущенные кости. У человека возможно восстановление значительных участков кости путем постепенного раздвигания ее отломков. Восстановление сухожилий было известно еще Н.И. Пирогову (1810-1881). Могут регенерировать периферические нервы путем отрастания нервных волокон от центрального конца. Регенерации способствует сшивание периферического и центрального отрезков нерва.

Установлено, что у млекопитающих регенерация внутренних органов, таких как печень, поджелудочная железа, селезенка, идет по типу эндоморфоза. Эндоморфоз может быть использован для нормализации функции патологически измененных органов. Так, после удаления патологически измененной части печени оставшаяся часть берет на себя функцию целого органа. На парных органах (почки, легкие, яичники и др.) при утрате одного из них или его части происходит компенсаторная гипертрофия неповрежденного органа. Так, при удалении доли легкого, оставшийся орган увеличивается в размерах и испытывает повышенную нагрузку. Путем эпиморфоза происходит восстановление стенок сосудов, мочевыводящих путей, которые отрастают от раневой поверхности.

Таким образом, физиологическая регенерация отражает собой сущность жизни – непрерывный распад и синтез белка, обновление клеток, тогда как репаративная регенерация возникает как реакция организма на нарушение физиологической и является по сути физиологической регенерацией в больном организме. Иными словами, во время болезни физиологическая регенерация «трансформируется» в репаративную, которая по мере выздоровления снова возвращается в пределы физиологической.

15.4. СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА

Системные механизмы гомеостаза обеспечиваются взаимодействием важнейших регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Особенностью нервной регуляции является быстрота наступления ответной реакции, проявление эффекта непосредственно в том месте, куда поступает сигнал, кратковременность реакции. Нервная регуляция гомеостаза контролируется и координируется центральной нервной системой. Нервные импульсы, поступая в клетки, ткани и органы, вызывают не только возбуждение и торможение, но и направляют, перестраивают протекающие в них химические процессы, регулируют анаболизм и катаболизм биологически активных веществ. Кроме того, установлено, что мозгу присуща эндокринная функция. В настоящее время известно более 50 нейрогормонов, причем наибольшее их количество обнаружено в гипоталамусе (вазопрессин, окситоцин, группы либеринов и статинов, регулирующих функцию гипофиза и др.). Вместе с тем гипоталамус является высшим центром вегетативной нервной системы, контролирующей функции внутренних органов симпатическим и парасимпатическим отделами. Примерами системных проявлений гомеостаза могут быть сохранение постоянства температуры, артериального давления. Элементарные и системные проявления гомеостаза можно рассматривать как норму реакции генотипа на изменения условий среды.

С позиций гомеостаза и адаптации нервная система является главным организатором всех процессов организма. В основе приспособления, уравновешивания организмов с окружающими условиями, по И.П. Павлову, лежат рефлекторные процессы. Между разными уровнями гомеостатического регулирования существует четкая иерархическая соподчиненность в системе регуляции внутренних процессов организма. Самый первичный уровень составляют гомеостатические системы клеточного и тканевого уровней. Вторичный уровень представляют периферические нервные регуляторные процессы типа местных рефлексов. Далее в этой иерархии располагаются опосре-

дованные центральной нервной системой замкнутые системы саморегуляции определенных физиологических функций с разнообразными каналами «обратной связи». Вершину этой пирамиды занимает кора больших полушарий.

В сложном многоклеточном организме как прямые, так и обратные связи осуществляются не только нервными, но и гормональными (эндокринными) механизмами. Каждая из желез, входящая в эндокринную систему, оказывает влияние на прочие органы этой системы и, в свою очередь, испытывает влияние со стороны последних. Основной принцип гомеостаза в эндокринной системе может быть сформулирован как сохранение равновесия между напряжением секреторной активности данной железы и концентрацией ее гормона, циркулирующего в крови. Так, например, когда количество гормонов щитовидной железы повышается сверх нормы, функциональная активность самой железы ослабляется, и наоборот.

Эндокринные железы можно разделить на две группы. Передняя доля гипофиза считается центральной, а прочие эндокринные железы – периферическими. Это разделение основано на том, что передняя доля гипофиза продуцирует тропные гормоны, которые активируют некоторые периферические эндокринные железы. В свою очередь, гормоны периферических эндокринных желез действуют на переднюю долю гипофиза, угнетая секрецию тропных гормонов. Регуляторные механизмы эндокринной системы осуществляются посредством гормонов, выделяемых в жидкую соединительную ткань организма (кровь, лимфа) с последующим действием на клетки-мишени, имеющие чувствительные к данному гормону рецепторы на клеточной мембране (см. рис. 6.4), или на органы-мишени. Эффект действия длительный. Регуляция деятельности желез внутренней секреции осуществляется, в основном, через гипоталамус и находящийся под его контролем гипофиз (передняя доля) по принципу прямой и отрицательной обратной связи.

Таким образом, в гипоталамусе происходит интеграция нервных и эндокринных элементов в нейроэндокринную систему. В гуморальной регуляции гомеостаза, кроме гормонов, принимают участие и другие высокоактивные биологические вещества – катехоламины, их предшественники и продукты превращения: ацетилхолин, гистамин, серотонин, простагландины, кинины и др. Реакции, обеспечивающие гомеостаз, не могут ограничиваться какой-либо одной эндокринной железой, а захватывают в той или иной степени все железы. Возникающая реакция приобретает цепное течение и распространяется на другие эффекторы. Физиологическое значение гормонов заключает-

ся в регуляции других функций организма, а потому цепной характер реакций должен быть выражен максимально.

Постоянные нарушения внутренней среды организма способствуют сохранению ее гомеостаза в течение длительной жизни. Если создать такие условия жизни, при которых ничто не вызывает существенных сдвигов внутренней среды, то организм окажется полностью безоружен при встрече с окружающей средой и вскоре погибнет.

15.5. СТАРЕНИЕ И ГОМЕОСТАЗ

При старении наблюдаются нарушения гомеостаза на всех уровнях организации организма. На молекулярно-генетическом уровне при старении в хромосомах наблюдается увеличение содержания гистонов, становятся более прочными их связи с ДНК, уменьшается число кислых белков. Участки ДНК, соединяющие нуклеосомы, становятся менее доступными для нуклеаз. За счет снижения активности ДНК-полимеразы уменьшается скорость репликации ДНК. Снижение активности репарирующих ферментов приводит к повреждению структуры ДНК и, как следствие, нарушению процессов транскрипции и трансляции, появлению аномальных белков. При старении нарушаются процессы экспрессии и репрессии генов, увеличивается число мутировавших генов. У людей старше 75 лет наблюдается повышение частоты хромосомных аберраций. На клеточном уровне нарушения гомеостаза при старении выражаются в изменениях мембранных систем, осмотических свойств клетки, электрического потенциала, обмена между клетками и жидкой внутренней средой организма, процессов метаболизма, нарушения процессов деления клеток и т.д. Старение приводит к изменениям системных механизмов гомеостаза. Атрофические процессы в коре головного мозга, угасание функции эндокринной системы обусловливают нарушение нейрогуморальной регуляции гомеостаза.

Оценивая гомеостаз в старости, следует иметь в виду два важных обстоятельства.

1. Все гомеостатические величины сложнорегулируемы. Один и тот же уровень обмена и функции имеет в разные возрастные периоды неодинаковое внутреннее обеспечение. Так, артериальное давление у старых и молодых людей существенно не различается. Однако у молодых оно поддерживается за счет увеличения работы сердца, а у старых – за счет высокого тонуса сосудов.

2. Исходный уровень ряда функций в разные возрастные периоды различается несущественно. Вместе с тем, надежность, потенциальные возможности, диапазон приспособления функций при старении

существенно падают. Если использовать функциональные нагрузки, то отчетливо выявляются возрастные различия в уровне деятельности организма. Так после физической нагрузки у пожилых людей уровень артериального давления, ритм сердечных сокращений, работа сердца, потребление кислорода медленнее возвращаются к исходной величине, чем у молодого человека. Следовательно, приспособительные механизмы, возникающие в ходе старения, оказываются уже недостаточными, чтобы сохранить уровень обмена и функции при различных нагрузках.

15.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ И ГОМЕОСТАЗ

Все жизненные процессы организма подчинены строгой ритмичности: суточной, месячной, годовой и т.д. Установлено, что проблемы влияния гелио- и геофизических факторов на процессы адаптации человека тесно соприкасаются с проблемами биоритмологии. Главный признак ритмических процессов – их повторяемость. *Под ритмами понимают периодически повторяющиеся явления природы (Эмме А.М., 1967). Ритмы, регистрируемые в живом мире, называются биологическими или биоритмами. Их можно охарактеризовать как регулярные количественные и связанные с ними качественные изменения некоторых особенностей биологических процессов, происходящих на разных уровнях организации живого: клеточном, тканевом, организменном и популяционном.* Количество делящихся клеток неодинаково в разные часы суток, что и привело к открытию суточных ритмов клеточных делений. *Хронобиология* (греч. chronos – время, + биология) изучает механизмы регуляции суточных ритмов, митотической активности, что имеет важное значение для медицины. Существование самой суточной периодичности биологических процессов указывает на регулируемость физиологической регенерации организма. Кроме суточных, существуют еще месячные и годовые циклы обновления тканей и органов (рис. 15.5). Примерами месячных ритмов может служить менструальный цикл у женщин, годовых – изменение репродуктивной способности у человека в зависимости от сезона года.

Ритм нервной системы определяет ритм возбуждения и торможения, в частности, сна и бодрствования. Этот фундаментальный ритм высших организмов обеспечивает деятельность всех систем. Подвержен периодизации электролитический и гормональный состав внутренней среды организма, что связано с ритмичной работой эндокринных желез, которые, в свою очередь, определяют ритмы некоторых функций организма. Всем клеткам организма свойствен самостоя-

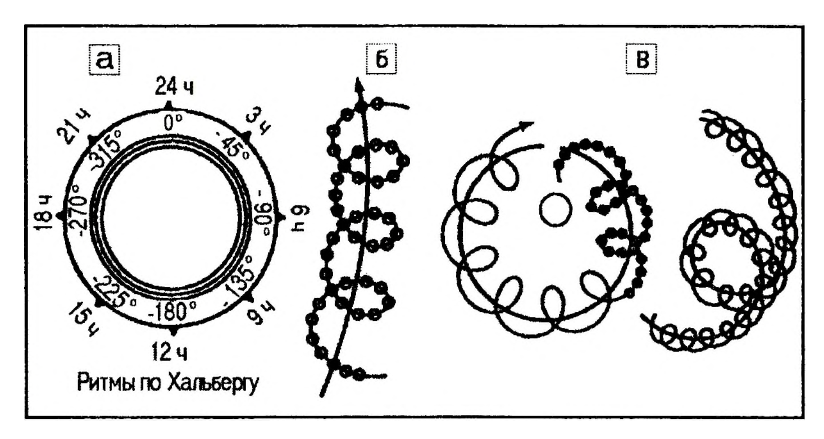


Рис. 15.5. Биологические ритмы организма:
а - суточные; б - месячные; в - годовые (по В.П. Казначееву, 1980).

тельный суточный ритм, не зависящий от гормонов.

Биологические ритмы, совпадающие по длительности с соответствующими геофизическими циклами, называют «экологическими» или «адаптивными». Это многолетние, годовые, сезонные, лунные, приливно-отливные и суточные изменения жизнедеятельности.

Современный человек избавлен от строгой необходимости сохранения естественных природных ритмов. Его питание, лекарственные средства почти полностью могут имитировать любые ритмологические ситуации. Однако, выход из болезни без сохранения естественного биоритма – есть одно из условий перехода острого процесса в хронический. Хронический патологический процесс – проявление так называемой хронопатологии. Возникновение хронических патологических процессов может быть результатом противоречивости биологического и социального в человеке. По существу, человечество вступает в период хронических заболеваний независимо от их этиологической и патогенетической характеристики.

Анализ хронобиологических закономерностей в общебиологическом эволюционном плане способствует более глубокому изучению биологических механизмов гомеостаза человека и целенаправленному использованию эффективных средств, повышающих устойчивость организма к экстремальным факторам.

Итак, гомеостаз – большая проблема современной биологии и медицины, потому что явление гомеостаза означает не только сохранение постоянства или оптимальное восстановление и приспособление организма в онтогенезе к условиям окружающей среды. С механизмами гомеостаза связано качественное изменение свойств организма и его реактивности. Сама болезнь по своей биологической сущности также представляет собой проблему гомеостаза, нарушения его механизмов и путей восстановления. На основе закономерностей гомеостаза проводится разработка эффективных методов гигиены и рациональной терапии. Решение многих вопросов этой проблемы – дело будущего.

ГЛАВА XVI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ СИСТЕМ ОРГАНОВ ПОЗВОНОЧНЫХ

Сравнительная анатомия – раздел анатомии, изучающий строение одних и тех же систем органов у различных животных. На основании сравнительного сходства она устанавливает исторические связи и общность происхождения различных групп животных, позволяет проследить последовательные преобразования одного и того же органа в процессе его развития и понять главное направление эволюционного процесса. Поскольку сходства более ярко выражены в зародышевом состоянии, сравнительная анатомия сочетает изучение взрослых форм со сравнительным изучением органов на стадиях эмбрионального развитая. Человек – существо животного происхождения и те сложные структуры, с которыми имеет дело врач, являются результатом длительного процесса развития его предков. Поэтому важны знания исторического развития основных систем органов позвоночных животных для специалистов в области медицины, в том числе и для специалистов в области стоматологии.

Знания о сравнительной анатомии систем органов позвоночных позволяют врачу: отличить врожденный порок развития от нарушения, вызванного тератогенными факторами; определить пути формирования уродств; установить регенерационные возможности тканей и органов; разрабатывать рациональные пути оперативного устранения дефектов развития; правильно использовать ткани различного эмбрионального происхождения при проведении операций по их пересадке (средняя кишка энтодермального, а задняя – эктодермального происхождения).

16.1. ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ИСТОРИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ. БИОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЗАКОН. ФИЛОГЕНЕЗ КАК ПРОЦЕСС ЭВОЛЮЦИИ ОНТОГЕНЕЗОВ

Сопоставляя стадии развития зародышей разных видов и классов хордовых, Карл Бэр открыл закон зародышевого сходства. Закон включает три основных положения.

1. Эмбрионы животных одного типа на ранних стадиях развития сходны.

2. Эмбрионы последовательно переходят в своем развитии от более общих признаков типа к более частным. В последнюю очередь развиваются признаки, указывающие на принадлежность эмбриона к определенному роду, виду, и, наконец, индивидуальные черты.

3. Эмбрионы разных представителей одного типа постепенно обособляются друг от друга.

Карл Бэр не был эволюционистом и не связывал открытые им закономерности онтогенеза с процессом филогенеза. Ч. Дарвин показал, что закон зародышевого сходства свидетельствует об общности происхождения и единства начальных этапов эволюции в пределах типа хордовых. Сопоставляя онтогенез ракообразных с морфологией их вымерших предков, Ф. Мюллер сделал вывод, что ныне живущие ракообразные в своем индивидуальном развитии (*онтогенезе*) повторяют путь, пройденный их предками (*филогенез*). Преобразования онтогенеза в эволюции осуществляются за счет добавления к нему дополнительных стадий или надставок. На основе наблюдений Ф. Мюллера, Э. Геккель (1866) сформулировал биогенетический закон: "*Онтогенез представляет собой краткое и быстрое повторение филогенеза*". Сущность закона – организм в своем индивидуальном развитии повторяет отдельные черты своих предков. Современная трактовка закона: "*Онтогенез представляет собой краткое и быстрое повторение филогенеза на ранних стадиях эмбрионального развития*".

В онтогенезе различают три вида модусов (эволюционных изменений): палингенезы; ценогенезы; филэмбриогенезы.

Палингенезы *(греч. palin – снова, genesis – происхождение)* – признаки зародышей, повторяющие признаки отдалённых предков (закладка у позвоночных хорды, нервной трубки, жаберных щелей, предпочки). Образование палингенезов может сдвигаться во времени (*гетерохронии*) и в пространстве (*гетеротопии*). Примером гетерохронии может быть более ранняя закладка нервной системы и запаздывание формирования половой системы, гетеротопии – изменение места закладки предпочки, первичной и вторичной почек.

Ценогенезы (греч. seainos – новый, genesis – происхождение) – появление у зародыша признаков, несвойственных предкам. Ценогенезы имеют приспособительное значение, обеспечивают более высокую вероятность выживания потомства и исчезают у взрослых организмов. К ценогенезам относят провизорные органы – амнион, хорион, аллантоис зародышей наземных позвоночных.

Филэмбриогенезы – эволюционные наследственные морфофизиологические преобразования животных организмов, определяющие новые направления филогенеза. Приобретаются в процессе эмбрионального развития, сохраняются во взрослом состоянии и наследуются потомкам. Филэмбриогенезы объясняют связь между онтогенезом и филогенезом. Появляться у эмбрионов на различных стадиях развития: ранних, средних и поздних. Академик А.Н. Северцов выделил три основных способа изменений онтогенеза: анаболию, девиацию и архаллаксис.

Анаболия (надставка) – появление новых признаков и перестройка формообразования происходит на конечных стадиях эмбрионального развития. До возникновения анаболии орган развивается также как у предка. Примерами анаболий может быть развитие почки высших позвоночных, которая проходит стадии предпочки, первичной и вторичной почек; формирование пера у птиц; эволюционные преобразования конечности у лошадей (усиленное развитие среднего пальца при редукции боковых).

Девиация (лат. deviatio – отклонение) – отклонения в онтогенезе органа животных происходят на средних этапах индивидуального развития. Примером девиации может быть развитие роговых чешуек у рептилий, которые в начальных стадиях развития сходны с закладкой плакоидной чешуи у акуловых рыб и образуются за счет уплотнения эпидермиса и накопления под ним соединительной ткани. На средних этапах эмбрионального периода чешуя начинает развиваться по другому пути.

Архаллаксис (греч.arche – начало, allaxis – изменение) – отклонения в индивидуальном развитии происходят на самых ранних стадиях морфогенеза, приводя к перестройке всех последующих его стадий. Примером архаллаксиса может быть развитие волоса, гомологичного эмбриональным закладкам чешуи рыб и рептилий.

16.2. ПОКРОВЫ ТЕЛА

У хордовых животных покровы тела образованы двумя компонентами: эпидермисом эктодермального происхождения и дермой (кутис, кориум) мезодермального происхождения. Основными

направлениями эволюции кожных покровов считаются: смена слизистого эпителия на сухой ороговевающий; изменение соотношения между кориумом и эпидермисом в сторону преобладания кориума; дифференцировка желез и появление производных эпидермиса.

У анамний строение кожи характеризуется следующими чертами: эпидермис многослойный с большим количеством слизистых клеток, функционирующих как одноклеточные или многоклеточные железы; дерма с плотными рядами коллагеновых и эластических волокон, располагающихся правильными чередующимися слоями – продольными и вертикальными.

У амниот в связи с выходом на сушу наблюдается крупнейший ароморфоз – замена слизистого эпителия сухим роговым покровом. Это преобразование явилось важным приспособлением в процессе их эволюции и расселения на суше. Эпидермис амниот делится на 2 слоя: мальпигиевый (ростковый) и роговой. У рептилий и птиц в отличие от млекопитающих в коже отсутствуют железы (кроме небольшого количества желез специального назначения – бедренные железы ящериц, мускусная железа крокодила, копчиковая железа птиц). У млекопитающих кожа, наоборот, очень богата железами (потовые, сальные, млечные). За счет рогового слоя у амниот образуются его производные – роговые пластинки, чешуя, перья, когти, ногти. Говоря о производных кожи позвоночных, следует помнить, что чешуя рыб не эпителиального, а мезодермального происхождения и является костной, а не роговой.

К порокам развития кожных покровов у человека относятся: локальный гипертрихоз тела; повышенное ороговение кожи; отсутствие потовых желез; полителия (увеличение количества сосков); полимастия (увеличение количества млечных желез); гемангиомы (доброкачественные сосудистые опухоли на коже); телеангиэктозии (расширение капилляров).

16.3. СКЕЛЕТ

У хордовых животных впервые появляется осевой скелет (хорда). У позвоночных животных он заменяется хрящевым или костным скелетом и дифференцируется на три отдела: осевой скелет, скелет головы и скелет конечностей.

Осевой скелет в процессе эволюции претерпевал ряд изменений, которые могут быть сведены к двум основным тенденциям:

1) укрепление осевого скелета, что выражается в замене в процессе эволюции хорды хрящевым скелетом и последующей заме-ной хрящевого скелета костным (у круглоротых – хорда; у рыб – хрящевой,

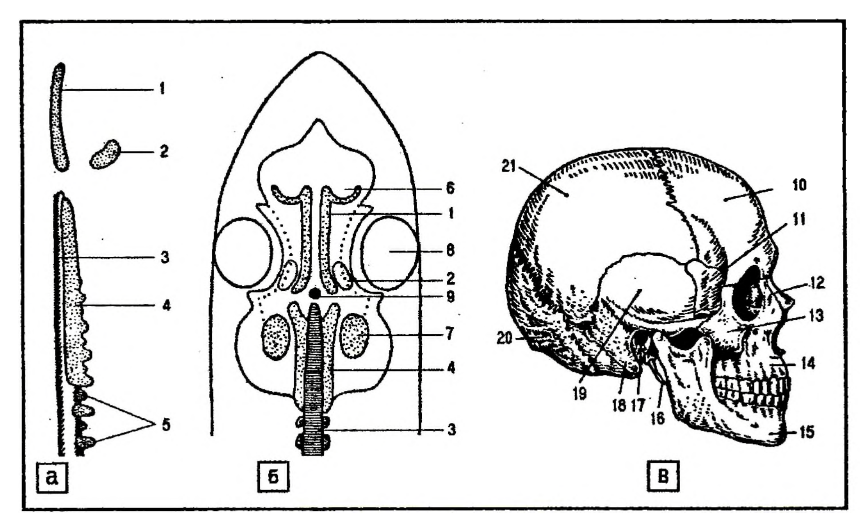


Рис. 16. 1. Формирование осевого черепа позвоночных:
а - схема закладок осевого черепа; б - хрящевые закладки осевого черепа акулы; в - черепа человека; 1- трабекулы; 2 - глазничные хрящи; 3 - хорда; 4 - парахордалии; 5 - верхние дуги позвоночника; 6 - обонятельная область; 7 - слуховая капсула; 8 - затылочная область; 9 - гипофиз; 10 - лобная кость; 11 - большое крыло основной кости; 12 - носовые кости; 13 - скуловая кость; 14 - верхнечелюстная кость; 15 - нижняя челюсть; 16 - шиловидный отросток височной кости; 17 - наружное слуховое отверстие; 18 - сосцевидный отросток височной кости; 19 - височная кость; 20-затылочная кость; 21 - теменная кость (а,б – по И.И. Шмальгаузену, 1947; в – по БЭС,1986).

костно-хрящевой или костный скелет);

2) дифференцировка осевого скелета на отделы (у рыб – туловищный, хвостовой; у земноводных – шейный, туловищный, крестцовый, хвостовой; у рептилий, млекопитающих – шейный, грудной, поясничный, крестцовый, хвостовой).

К характерным изменениям осевого скелета в процессе антропогенеза следует отнести: образование изгибов позвоночника в связи с прямохождением; изменение формы грудной клетки – уплощение в дорзовентральном и расширение в латеральном направлениях.

Из онтофилогенетически обусловленных пороков развития позвоночника у человека наиболее часто встречаются уменьшение или увеличение числа позвонков, сращение тел или отростков позвонков, несрастание остистых отростков позвонков (spina bifida – дефект позвоночного канала), незаращение дуг, ассимиляция атланта (сраще-

ние I шейного позвонка с затылочной костью), сколиоз, нарушение редукции хвостового отдела позвоночника (персистирование хвоста). К порокам развития грудной клетки относятся недоразвитие ребер, наличие шейных ребер, лишние ребра, расщепление или грыжа груди-ны.

Скелет черепа состоит из двух отделов: мозговой череп – нейрокраниум, служащий вместилищем для головного мозга; висцеральный череп – спланхнокраниум, дающий опору органам дыхания низших позвоночных (жаберным щелям). Образование мозгового черепа идет за счет срастания трех пар хрящей, закладывающихся в передней части хорды – парахордальных, трабекулярных и глазничных (рис. 16.1.а,б). Висцеральный скелет закладывается как аппарат, укрепляющий жаберную систему, охватывая переднюю часть пищеварительной трубки и дифференцируется на челюстную дугу (для захвата пищи), подъязычную дугу (для прикрепления к черепной коробке) и жаберные дуги (для прикрепления жаберных лепестков). Висцеральный скелет хорошо выражен только у акуловых рыб (рис 16.2). У наземных позвоночных он редуцируется: верхняя часть челюстной дуги срастается с дном черепной коробки; из подъязычной дуги образуются косточки внутреннего уха, а остатки жаберных дуг превращаются в хрящи гортани и скелет языка. Лицевой скелет – это новообразование.

Основными направлениями эволюции черепа считаются: преобразование дуг висцерального скелета (хорошо выраженные дуги у рыб, у наземных позвоночных) в кости органа слуха и хрящей дыхательных путей, формирование челюстного аппарата, дифференцировка зубов, преобладание мозгового отдела черепа над лицевым.

В процессе антропогенеза череп претерпел следующие изменения: интенсивное развитие нейрокраниума; изменение параметров (более высокий, а не уплощенный); изменение соотношения между лицевым и мозговым отделами в сторону редукции лицевого; появление подбородочного выступа в связи с развитием речи.

Среди пороков развития черепа встречаются волчья пасть, заячья губа (рис. 16.3), образование в барабанной полости только одной слуховой косточки – столбика, краниостеноз (преждевременное заращение швов), акроцефалия (башенный череп), микрогения (недоразвитие нижней челюсти), микрогнатия (недоразвитие верхней челюсти), экзэнцефалия (отсутствие костей свода черепа). Пороки развития зубов – адентия (отсутствие) или недоразвитие зубов, диастема (наличие широкой расщелины между зубами), прорезание зубов в необычном месте, нарушения прикуса, гомодонтная зубная

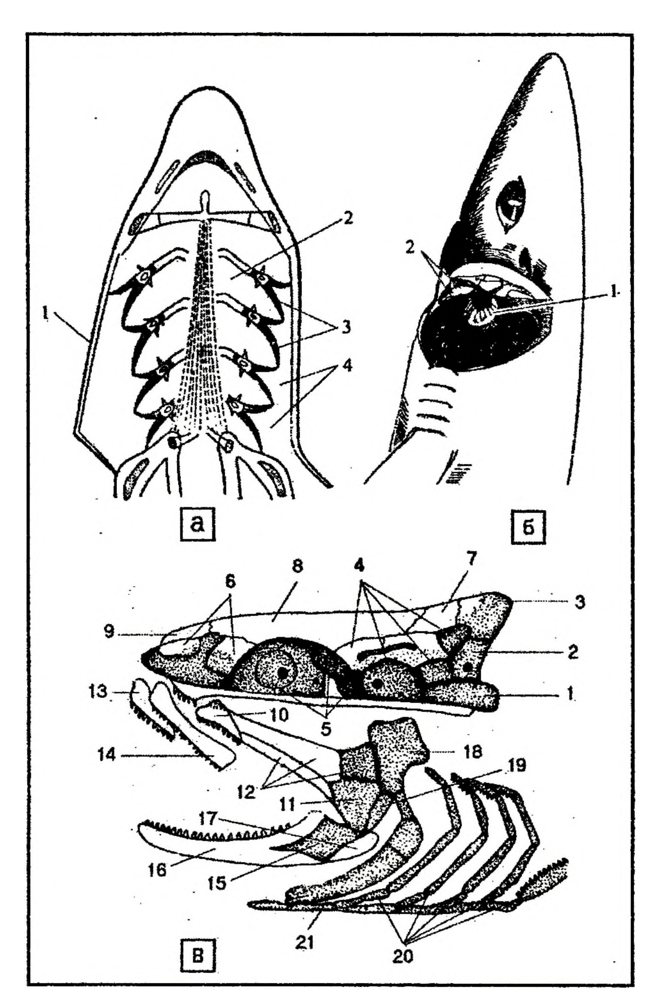


Рис. 16.2. Висцеральный скелет позвоночных:
а - горизонтальный разрез через голову костистой рыбы (1 - жаберная крышка; 2 - ротовая и жаберная полость; 3 - жаберные листки; 4 - наружные жаберные полости); б - вскрытый первый жаберный мешок акулы (1 - первая жаберная дуга; 2 - гиоид); в - череп окуня (1 - основная, 2 - боковая и 3 - верхняя затылочные кости); 4 - ушные кости; 5 - клиновидные кости; 6 - обонятельные кости; 7 - теменная, 8 - лобная, 9 - носовая, 10 - небная, 11 - квадратная, 12 - крыловидная, 13 - межчелюстная, 14 - верхнечелюстная, 15 - сочленовная, 16 - зубная, 17 - угловая, 18 - подъязычно-челюстная, 19 - соединительная кости; 20 - жаберные дуги; 21 - подъязычная дуга (по И.И. Шмальгаузену, 1947).

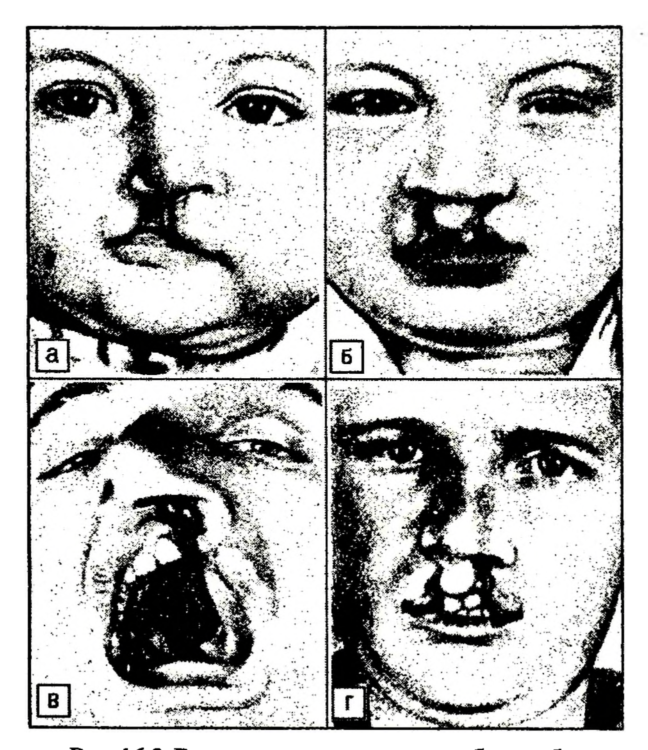


Рис. 16.3. Врожденные расщелины губы и неба:
а - полная односторонняя и б - полная двусторонняя расщелины верхней губы; в - полная односторонняя расщелина твердого неба; г - разные расщелины у ребенка (по Н.Н. Бажанову, 1997).

система (все зубы одного вида, чаще резцы).

Скелет конечностей. Различают парные (передние и задние) и непарные (плавники – спинной, хвостовой) конечности. Скелет парных конечностей состоит из поясов, которые служат опорой для свободных конечностей. В основе строения конечностей наземных позвоночных лежит единая схема, общая для передних и задних конечностей. Три основные кости плечевого пояса и кости свободной верхней конечности соответствуют костям таза и нижней конечности: лопатка – подвздошная кость; коракоид – седалищная кость; прокоракоид – лобковая кость; плечевая кость – бедренная кость; лучевая и локтевая кости – малая и большая берцовые кости; кости кисти – кости стопы.

Изменения скелета конечностей в процессе антропогенеза характе-

ризуются следующими особенностями. Центр тяжести смещен (вектор тяжести проходит через промонториум), что приводит к расширению таза. Большой палец кисти руки противопоставлен остальным. На стопе развивается свод, который выполняет роль амортизатора при ходьбе.

Из пороков развития конечностей чаще всего встречаются черепно-ключичный дизостоз, болезнь Шпренгеля (нарушение гетеротопии пояса верхних конечностей из шейной области на уровень 1-2 грудного позвонка или врожденное высокое стояние лопатки), синостоз (сращение) костей предплечья или голени, гемиподия (недоразвитие конечностей, имеющих вид культи), эктроподия (редукция конечностей до размеров зачатков), аподия (отсутствие конечностей с одновременным недоразвитием костей таза), арахнодактилия, полидактилия, синдактилия, плоскостопие, косолапость, расщепление кисти и стопы и др.

16.4. ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Формирование головного мозга у всех позвоночных начинается с образования на переднем конце нервной трубки трех вздутий или мозговых пузырей: переднего (prosencephalon), среднего (mesencephalon) и заднего (rhombencephalon). В дальнейшем передний мозговой пузырь делится поперечной перетяжкой на два отдела. Первый из них (передний) образует передний отдел головного мозга (telencephalon), который у большинства позвоночных образует так называемые полушария головного мозга. Из задней части переднего мозгового пузыря развивается промежуточный мозг (diencephalon). Средний мозговой пузырь не делится и целиком преобразуется в средний мозг (mesencephalon). Задний мозговой пузырь также подразделяется на два отдела: в передней его части образуется задний мозг или мозжечок (metencephalon, или cerebellum), а из заднего отдела образуется продолговатый мозг (myelencephalon или medylla oblongata), который без резкой границы переходит в спинной мозг (рис. 16.4.а).

В процессе образования пяти мозговых пузырей полость нервной трубки образует ряд расширений, которые носят название мозговых желудочков. Полость переднего мозга носит название боковые желудочки, промежуточного – третий желудочек, продолговатого мозга – четвертый желудочек, среднего мозга – сильвиев канал, который соединяет 3-й и 4-й желудочки. Задний мозг полости не имеет.

В каждом отделе мозга различают крышу или мантию (palium) и дно или основание (basis). Крышу составляют части мозга, лежащие над желудочками, а дно – под желудочками. Вещество мозга не

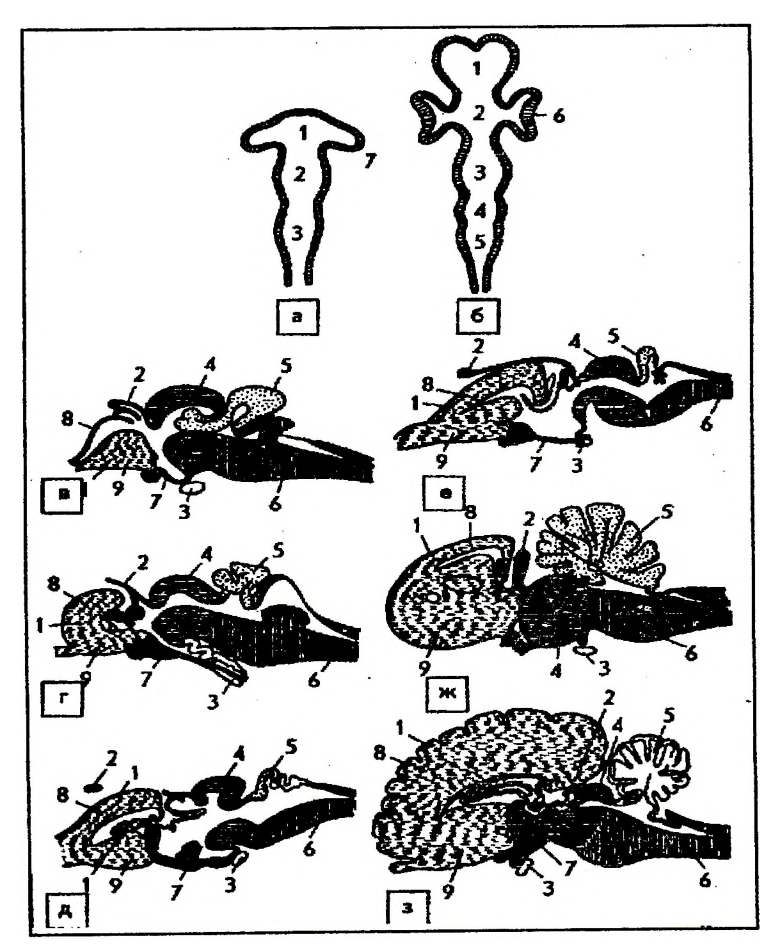


Рис. 16.4. Головной мозг млекопитающих:
а - стадия трех мозговых пузырей; б - стадия пяти мозговых пузырей (1 - передний мозг; 2 - промежуточный мозг; 3 - средний мозг; 4 - мозжечок; 5 - продолговатый мозг; 6 - глазной бокал; 7 - глазной пузырь); в - костистая рыба; г - электрический скат; д - лягушка; е - рептилия; ж - птица; з - млекопитающее (1 - передний мозг; 2 - эпифиз; 3 - гипофиз; 4 - средний мозг; 5 - мозжечок; 6 - продолговатый мозг; 7 - промежуточный мозг; 8 - мантия или крыша мозга; 9 - полосатые тела) (по Ф.Ф.Талызину, 1947, с изменениями).

однородно. Темные участки – серое вещество, светлые – белое вещество. Белое вещество – скопление отростков нервных клеток с

миелиновой оболочкой, которая богата липидами, придающими беловатую окраску. Серое вещество – скопление нервных клеток между элементами нейроглии. Слой серого вещества на поверхности крыши любого отдела мозга носит название коры (cortex).

Таким образом, у всех позвоночных головной мозг состоит из 5 отделов, расположенных в одной и той же последовательности. Однако, степень их развития неодинакова у представителей различных классов. Эти различия обусловлены филогенезом. Выделяют три типа головного мозга: ихтиопсидный (гр. ichthys – рыба), зауропсидный (гр. sauros – ящер) и маммальный (лат. mammalis – грудной).

К *ихтиопсидному* типу мозга относят мозг рыб и амфибий (рис. 16.6.в, г, д).

Головной мозг рыб имеет примитивное строение, что выражается в незначительных размерах мозга в целом и слабом развитии переднего отдела. Передний мозг мал и не разделен на полушария. Крыша переднего мозга тонкая. У костистых рыб она не содержит нервной ткани. Основную массу переднего мозга составляют клетки дна, где они образуют два скопления – полосатые тела. От переднего мозга вперед отходят небольшие обонятельные доли. По существу, передний мозг рыб – только обонятельный центр. Промежуточный мозг рыб сверху прикрыт передним и средним. От его крыши отходит вырост – эпифиз, от дна – воронка с прилегающим к ней гипофизом и зрительные нервы. Средний мозг – наиболее сильно развитый отдел мозга рыб. Это зрительный центр рыб, состоит из 2-х зрительных долей. На поверхности крыши находится слой серого вещества (кора). Это высший отдел мозга рыб, поскольку сюда приходят сигналы от всех раздражителей и здесь вырабатываются ответные импульсы. Мозжечок у рыб развит хорошо, поскольку движения их отличаются разнообразием. Продолговатый мозг у рыб обладает сильно развитыми висцеральными долями, что связано с сильным развитием органов вкуса. От головного мозга рыб отходят 10 пар черепномозговых нервов.

Головной мозг амфибий имеет ряд прогрессивных изменений, что обусловлено с переходом к жизни на суше, которые выражаются в увеличении общего объема мозга и развитии его переднего отдела. Одновременно происходит разделение переднего мозга на два полушария. Крыша переднего мозга состоит из нервной ткани. В основании переднего мозга лежат полосатые тела. Обонятельные доли резко отграничены от полушарий, Передний мозг по-прежнему имеет значение лишь обонятельного центра. Промежуточный мозг хорошо виден сверху. Крыша его образует придаток – эпифиз, а дно –

гипофиз. Средний мозг меньше по размерам, чем у рыб. Полушария среднего мозга хорошо выражены. Это ведущий отдел центральной нервной системы, т.к. здесь происходит анализ полученной информации и выработка ответных импульсов. Он сохраняет значение и зри-тельного центра. Мозжечок развит слабее чем у рыб, т.к. положение тела у амфибий во время движения вследствие опоры на ноги более устойчиво. Мозжечок имеет вид небольшого поперечного валика у переднего края ромбовидной ямки продолговатого мозга. Слабое развитие мозжечка соответствует простым движениям амфибий. Продолговатый мозг амфибий, как и у рыб, не имеет крыши, является местом отхождения черепно-мозговых нервов (III - X).

К *зауропсидному* типу мозга относят мозг пресмыкающихся и птиц (рис. 16.4.е, ж).

У рептилий наблюдается дальнейшее увеличение объема головного мозга. Передний мозг становится наиболее крупным отделом за счет развития полосатых тел в основании мозга. Крыша (мантия) остается тонкой. На поверхности крыши впервые в процессе эволюции появляется слой нервных клеток или древняя кора (archicortex), имеющая примитивное строение. Передний мозг перестает быть только обонятельным центром. Он становится ведущим отделом центральной нервной системы в зауропсидном типе мозга. Промежуточный мозг интересен особым строением дорсального придатка (теменной орган или теменной глаз), который достигает наивысшего развития у ящериц, приобретая структуру и функцию органа зрения. Средний мозг уменьшается в размерах, теряет свое значение ведущего отдела, уменьшается его роль и как зрительного центра. Мозжечок развит значительно лучше, чем у амфибий. Продолговатый мозг образует резкий изгиб в вертикальной плоскости, характерный вообще для амниот. От него отходят 11 пар черепно-мозговых нервов.

Для мозга птиц характерно дальнейшее увеличение его общего объема и огромные размеры переднего мозга, прикрывающего собой все остальные отделы, за исключением мозжечка. Увеличение переднего мозга происходит за счет клеток дна, где сильно развиваются полосатые тела, которые, как и у рептилий, являются ведущим отделом мозга. Крыша переднего мозга развита слабо, имеет небольшую толщину. Кора не получает дальнейшего развития, даже подвергается обратному развитию – исчезает латеральный участок коры. Промежуточный мозг мал, эпифиз развит слабо, гипофиз выражен хорошо. В среднем мозге хорошо развиты зрительные доли, т.к. зрение играет ведущую роль в жизни птиц. Мозжечок достигает

огромных размеров, имеет сложное строение. В нем различают среднюю часть (червячок) и боковые выступы. Развитие мозжечка связано с полетом. От головного мозга отходит 12 пар черепно-мозговых нервов.

К *маммальному* типу мозга относят мозг млекопитающих (рис. 16.4.з), у которых эволюция головного мозга пошла в направлении развития крыши переднего мозга и полушарий. Увеличение размеров переднего мозга происходит за счет крыши, а не дна, как у птиц. На всей поверхности крыши появляется слой серого вещества (кора). Кора млекопитающих не гомологична древней коре пресмыкающихся, выполняющей роль обонятельного центра. Это совершенно новая структура, возникающая в процессе эволюции нервной системы (neocortex). У низших млекопитающих поверхность коры гладкая, у высших образует многочисленные извилины, резко увеличивающие ее поверхностью. Кора приобретает значение ведущего отдела головного мозга, что является характерным для маммального типа мозга. Обонятельные доли сильно развиты. Промежуточный мозг имеет характерные придатки – эпифиз, гипофиз. Средний мозг уменьшен в размерах. Его крыша, кроме продольной борозды, имеет еще и поперечную. Поэтому вместо двух полушарий (зрительные доли) образуется четыре бугра. Передние связаны со зрительными рецепторами, а задние – со слуховыми. Мозжечок прогрессивно развивается, что выражается в резком увеличение размеров органа и его сложной внешней и внутренней структуре. В продолговатом мозгу по бокам обособляются пучки нервных волокон, идущих к мозжечку, а на нижней поверхности – продольные валики (пирамиды). От головного мозга отходит 12 пар черепномозговых нервов.

Основными направлениями эволюции головного мозга считаются: смена расширения переднего конца нервной трубки на головной мозг; дифференцировка головного мозга на отделы и развитие желудочков мозга; смещение центра регуляции нервной деятельности из среднего мозга в дно переднего мозга, а затем в кору переднего мозга; появление архиокортекса и смена его на неокортекс; увеличение объема головного мозга и поверхности коры за счет появления и развития извилин; увеличение количества пар черепно-мозговых нервов.

К онтофилогенетически обусловленным нарушениям развития ЦНС относят пороки развития спинного мозга, головного мозга и нарушения дифференцировки коры.

Среди пороков развития спинного мозга встречаются платиневрия (отсутствие замыкание нервной трубки), спинномозговые грыжи, амиелия (отсутствие спинного мозга), которая обычно сочетается с

анэнцефалией (недоразвитие переднего мозга), гидромиелия (водянка спинного мозга), дипломиелия (удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщения).

К порокам развития головного мозга относятся кисты, анэнцефалия (недоразвитие переднего мозга), прозэнцефалия (неразделение полушарий переднего мозга с недоразвитием коры), микроцефалия (общее недоразвитие головного мозга), полная или частичная макроцефалия, гидроцефалия (водянка головного мозга), обусловленная скоплением цереброспинальной жидкости в желудочках мозга или субарахноидальном пространстве, недоразвитие лобных долей или отдельных отделов головного мозга, черепно-мозговые грыжи.

Среди пороков нарушения дифференцировки коры встречаются агирия (отсутствие извилин), олигогирия с пахигирией (малое количество утолщенных извилин), которые сопровождаются упрощением гистологического строения коры, полигирия (большое число мелких и аномально расположенных извилин). У детей с пороками развития коры выявляются олигофрения и нарушение многих рефлексов. Большинство детей умирают в течение первого года жизни.

16.5. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

У позвоночных пищеварительная система представлена передней, средней и задней кишкой, степень дифференцировки которых различна у представителей разных классов (рис. 16.5). Кишечная трубка делится на отделы, совершенствуется челюстной аппарат, отмечается дифференцировка зубов на резцы, клыки и коренные. Усложнение пищеварительного канала позвоночных выражается в обособлении ротовой полости, дифференцировке кишечной трубки на глотку, пищевод, желудок, тонкую и толстую кишки, а также в обособлении желез – слюнных, поджелудочной, печени и увеличении поверхности всасывания в кишечнике.

У рыб с появлением челюстей возникают многочисленные зубы. Желудок у большинства рыб развит слабо, на внутренней поверхности кишечной трубки образуются складки слизистой оболочки, появляются ворсинки. Печень относительно крупнее, чем у остальных позвоночных. Поджелудочная железа, как и плавательный пузырь, развивается из выростов кишок.

У амфибий на челюстях имеются мелкие однорядные зубы. В связи с выходом на сушу появляются слюнные железы. У них хорошо обособленный желудок, тонкая и толстая кишки, заканчивающиеся клоакой, хорошо выражена печень.

У рептилий зубы остаются однородными. У змей происходит

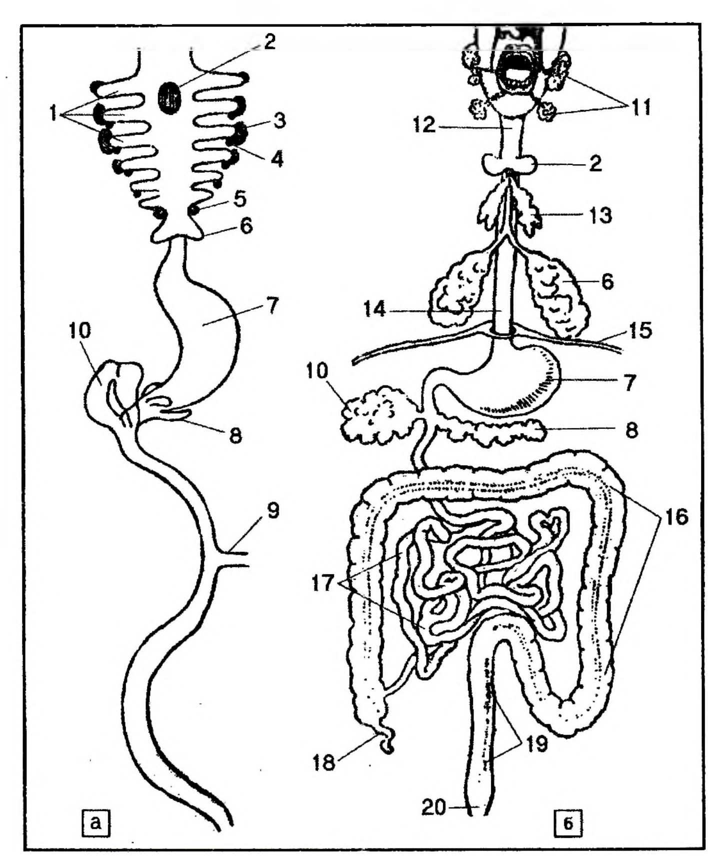


Рис. 16.5. Схемы кишечника эмбриона позвоночного (а) и кишечника человека (б):

1 - жаберные мешки; 2 - щитовидная железа; 3 - зачатки зобной железы; 4 - эпителиальные тельца; 5 - жаберные тельца; 6 - легкие; 7 - желудок; 8 - поджелудочная железа; 9 - желточный стебелек; 10 - печень; 11 - слюнные железы; 12 - глотка; 13 - зобная железа; 14 - пищевод; 15 - диафрагма; 16 - толстая кишка; 17 - тонкая кишка; 18 - червеобразный отросток; 19 - прямая кишка; 20 - задний проход (по И.И. Шмальгаузену, 1947).

преобразование части слюнных желез в ядовитые. На границе между тонкой и толстой кишками появляются зачатки слепой кишки.

У птиц в связи с приспособлением к полету исчезают челюсти и зубы, появляется роговой клюв. В пищеводе большинства птиц имеется мешковидное расширение – зоб. Желудок птиц делится на

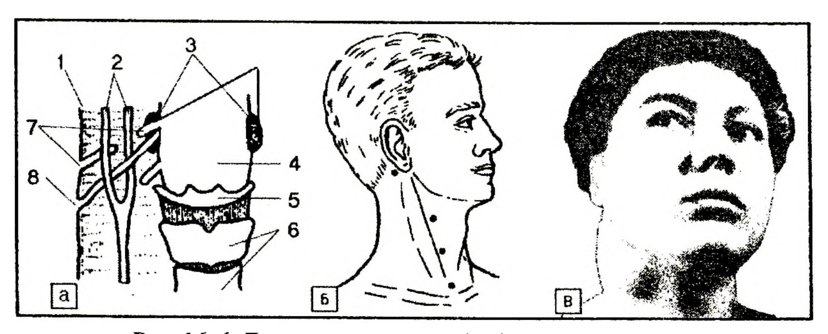


Рис. 16. 6. Латеральные свищи (а, б) и кисты (в) шеи:
1 - кожа; 2 - сонная артерия; 3 - небные миндалины; 4 - глотка; 5 - подъязычная кость; 6 - гортань; 7 - несквозные свищи; 8 - сквозной свищ (а,б - по В.Н. Ярыгину, 1997; в - по В.Ф. Дунаевскому, 1979).

железистую и мускулистую части. Кишечник птиц представлен длинной тонкой, двумя отростками слепой и сравнительно короткой толстой кишками. Последняя открывается наружу клоакой.

У млекопитающих формируется гетеродонтная зубная система (имеются резцы, клыки и коренные зубы). При формировании наружного отдела пищеварительной трубки на боковых стенках глотки образуются с каждой стороны по четыре жаберных кармана. Из них развиваются разные органы: из первого – евстахиева труба и среднее ухо, из второго – тонзиллярный синус, из третьего и четвертого – околощитовидная и зобная железы. Желудок млекопитающих содержит пищеварительные железы разных типов. Резко увеличивается по сравнению с другими классами длина толстой кишки. Развивается слепая кишка и червеобразный отросток. Кишечная трубка заканчивается заднепроходным отверстием, за исключением яйцекладущих, у которых сохраняется клоака.

Пороками развития пищеварительной системы у человека являются аплазия (прекращение развития новых тканевых элементов органа), сужение и атрезия (отсутствие просвета) пищевода, микро- и макроэзофагус, гастроптоз (опущение желудка), дивертикул Меккеля (образование выпячивания толстой кишки), болезнь Гиршпрунга (множественные спайки толстого кишечника), грыжи (поддиафрагмальная, паховая, бедренная), обратное расположение внутренних органов, короткая брыжейка.

Иногда при незарастании рудиментов жаберных щелей – сохраняются врожденные свищи и кисты шеи (рис. 16.6).

16.6. ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Особенностью организации дыхательной системы хордовых является филогенетическая, эмбриональная и функциональная связь с пищеварительной. Тесная связь обеих систем в филогенезе определяется их топографическими и динамическими координациями, а в онтогенезе – морфогенетическими и эргонтическими корреляциями.

Основные направления эволюции дыхательной системы позвоночных сводятся к смене жаберного дыхания на кожно-легочное и легочное, появлению и дифференцировке дыхательных путей, увеличению дыхательной поверхности легких.

Жабры как специализированные органы дыхания появляются впервые у рыб в виде тонких складок слизистой оболочки, лежащих на жаберных дугах. Они снабжаются венозной кровью по жаберным артериям. За счет выпячивания вентральной стороны глотки формируется плавательный пузырь, выполняющий гидростатическую функцию, уравновешивая тело рыбы в толще воды. Плавательный пузырь впервые сформировался у кистеперых рыб.

У земноводных, связанных по происхождению с кистеперыми рыбами, на стадии личинки функционируют жабры, а во взрослом состоянии формируются легкие. У них жаберные дуги, редуцируясь, входят в состав хрящей гортани. Легкие начинаются непосредственно от гортани, т.к. их дыхательная поверхность невелика, газообмен в большей степени осуществляется через кожные покровы.

Пресмыкающиеся имеют верхние дыхательные пути (неполностью отграниченную от ротовой полости полость носа), нижние – гортань, трахею, бронхи. Легкие у пресмыкающихся мелкоячеисты, обладают большей дыхательной поверхностью.

Легкие у птиц представляют собой губчатые тела, пронизанные разветвлениями бронхов, а не мешки, как у рептилий. Бронхи входят в каждое легкое с брюшной стороны и продолжаются до заднего конца легкого и продолжаются в полость тонкостенного брюха воздушного мешка. Воздушные мешки располагаются не только в брюшной полости, но разрастаются во все части тела, проникая своими разветвлениями и внутрь костей.

У млекопитающих наблюдается усложнение бронхиального дерева, появляются бронхи второго, третьего и четвертого порядков, бронхиолы. На разветвлениях последних находятся альвеолы. Грудная полость отделяется от брюшной диафрагмой, которая играет важную роль в акте дыхания.

У человека в процессе нарушения эмбриогенеза возможны сохра-

нение жаберных щелей, атрезия трахеи, трахейно-пищеводные свищи, агенезия (отсутствие) или гипоплазия (недоразвитие) доли или целого легкого, недоразвитие бронхов, добавочные доли или целое легкое, кисты легких.

16.7. КРОВЕНОСНАЯ СИСТЕМА

У позвоночных кровеносная система построена в принципе по тому же типу, что и кровеносная система низших хордовых и даже кольчатых червей. Ее основу составляют брюшной и спинной сосуды, соединенные анастомозами в стенках кишки и стенках тела.

Основные тенденции в эволюции кровеносной системы позвоночных включают обособление мышечного сосуда – сердца; дифференцировка сосудов на кровеносные и лимфатические; появление 2-го круга кровообращения; развитие приспособлений для разграничения артериального и венозного токов крови.

Для низших позвоночных (рыб) характерно наличие единого круга кровообращения (рис. 16.7.а). Их кровеносная система почти

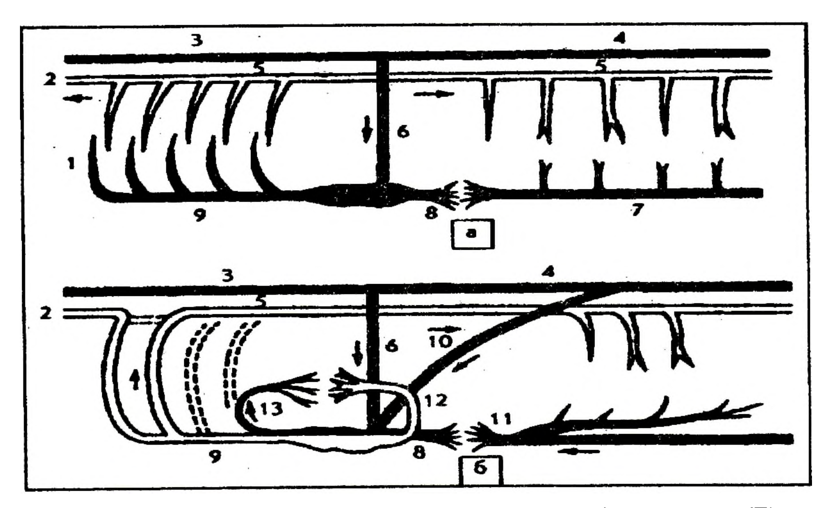


Рис. 16.7. Строение кровеносной системы водных (А) и наземных (Б) позвоночных:

1 - жаберные артерии; 2 - сонная артерия; 3 - передняя кардиальная вена; 4 - задняя кардиальная вена; 5 - спинная аорта; 6 - кювьеров проток; 7 - подкишечная вена; 8 - печеночная вена; 9 - брюшная аорта; 10 - задняя (нижняя) полая вена; 11 - воротная вена печени; 12 - легочная вена; 13 - легочная артерия (по Ф.Ф.Талызину, 1947, с изменениями).

полностью повторяет схему кровеносной системы ланцетника. Отличиями прогрессивного характера является: появление двухкамерного сердца, состоящего из предсердия и желудочка. Сердце рыбы содержит только венозную кровь, которая поступает от органов по венозным сосудам в венозный синус, затем в предсердие, желудочек и по брюшной аорте в жаберные артерии, где окисляется. Жаберные артерии, в отличие от сосудов ланцетника, распадаются на капилляры и тем самым увеличивают дыхательную поверхность. Кроме воротной системы печени, у рыб имеется воротная система почек. Она образуется за счет кардинальных вен, которые в почках распадаются на сеть капилляров.

У наземных позвоночных в сердце вливается как венозная, так и артериальная кровь благодаря образованию 2-го, легочного круга кровообращения (рис. 16.7.б), вследствие чего у амфибий и рептилий кровь в сердце смешанная. Только у птиц и млекопитающих в связи с образованием четырехкамерного сердца токи крови разделяются. Для всех наземных характерно, что система жаберных сосудов с капиллярами замещается дугами аорты, а кардинальные вены постепенно замещаются задними полыми венами. У рептилий и млекопитающих от кардиальных вен остаются особые вторичные сосуды – v.v. azygas. Венозные сосуды головы объединяются в передние полые вены. В связи с переходом к четвероногости прогрессивно развиваются сосуды конечностей. Воротная вена почек постепенно заменяется внутрипочечной фильтрацией из крови продуктов распада, и у млекопитающих воротной системы почек нет.

В процессе эмбриогенеза сердце закладывается в виде прямой трубки, которая затем растет и изгибается по форме буквы S. Задняя, тонкостенная половина зачатка сдвигается на спинную сторону, перемещается вперед и образует предсердие. Передняя часть остается на брюшной стороне и образует желудочек, мускульная стенка которого сильно утолщена. Отдел трубки сзади предсердия образует венозный синус (пазуху), впереди от желудочка у низших позвоночных развивается мускулистая трубка – артериальный конус.

Вперед от сердца развивается непарная брюшная аорта, от которой отходят по жаберным перегородкам парные сосуды – артериальные дуги. Эти дуги охватывают глотку и соединяются на ее спинной стороне в спинную аорту, отдавая вперед к голове сонные артерии. Число артериальных дуг у позвоночных невелико и соответствует числу висцеральных дуг. У круглоротых их от 5 до 15 пар, у рыб - 6-7 пар, у наземных позвоночных закладывается 6 пар артериальных дуг (рис. 16.8.а). Первые две пары дуг у всех позвоночных

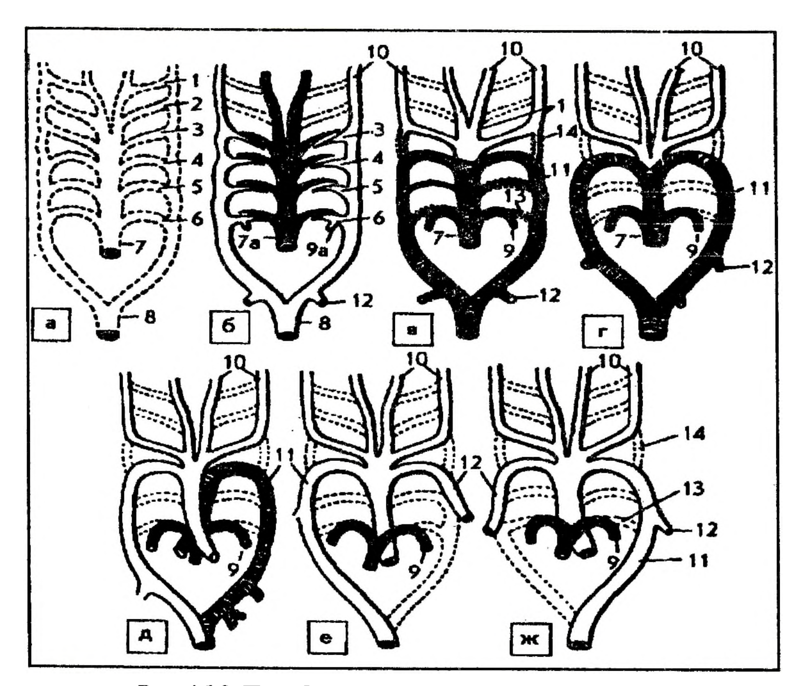


Рис. 16.8. Преобразование дуг аорты позвоночных:
а - закладка в эмбриогенезе; б - рыба; в - хвостатая амфибия; г - лягушка; д - пресмыкающееся; е - птица; ж - млекопитающее; 1 - 6 - первая - шестая пары дуг аорты; 7 - ствол аорты; 7а - брюшная аорта; 8 - спинная аорта; 9 - легочная артерия; 9а - артерия плавательного пузыря; 10 - сонные артерии; 11 - дуги аорты; 12 - подключичная артерия; 13 - боталлов проток; 14 - сонный проток (по И.И.Шмальгаузену, 1947 с изменениями).

подвергаются частичной редукции, сохраняются в виде челюстной и подъязычной артерий. Следующие артериальные дуги у рыб разделяются на приносящие и выносящие жаберные артерии (рис. 16.8.б). У наземных позвоночных 3-6 артериальные дуги испытывают ряд преобразований. Третья пара дуг теряет связь со спинной аортой и переходит в сонные артерии. Четвертая пара дуг получает значительное развитие и дает начало собственно дугам (или корням) спинной аорты. У амфибий и рептилий эти дуги развиты симметрично (рис. 16.8.в, г, д). У птиц левая дуга атрофируется и сохраняется во взрослом состоянии только правая (рис. 16.8.е). У млекопитающих сохраняется только левая дуга аорты (рис. 16.8.ж). Пятая пара дуг редуцируется (только у хвостатых амфибий сохраняется в виде

незначительного протока). Шестая пара дуг формирует легочные артерии и теряет связь с дугой аорты. Эмбриональная связь легочных артерий с дугой аорты носит название боталлова протока и сохраняется во взрослом состоянии у хвостатых амфибий, некоторых рептилий, иногда и у человека.

Аномалии развития сердечно-сосудистой системы у человека разделяются на три основные группы: *пороки сердца; пороки главных сосудов; сочетанные пороки.*

Врожденные *пороки сердца* наиболее часто заключаются в дефектах (незаращении) межпредсердной перегородки (частота 1 на 1000 новорожденных), межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова-Роже), что ведет к возникновению 3-х камерного и очень редко 2-х камерного сердца, клапанов сердца. Также встречаются акардия (отсутствие сердца), декстрокардия (расположение сердца справа), фиброэластоз эндокарда (разрастание соединительной ткани, богатой эластическими волокнами). К врожденным порокам сердца относят три вида эктопий сердца: шейная (локализация сердца в шейной области, которая приводит к смерти ребенка после рождения); абдоминальная (расположение сердца в эпигастрии или в области одной из почек, если сердце сформировано нормально то пациенты достигают преклонного возраста); экстрастернальная (расположение сердца вне грудной клетки, необходимо срочное оперативное вмешательство).

Из *сосудистых нарушений* наибольшее клиническое значение имеют отклонения в развитии аорты и крупных сосудов, являющихся производными жаберных дуг. Наиболее часто (от 6 до 22% по секционному материалу различных авторов) встречается незаращение боталлова протока (дистальный отрезок левой артерии VI жаберной дуги, соединяющий легочную артерию с дугой аорты). В эмбриональном периоде, когда легкие не функционируют, такое сообщение необходимо. У взрослых оно приводит к серьезным нарушениям. Иногда у эмбриона человека не происходит редукции правой артерии IV жаберной дуги и корня аорты справа. В результате развиваются две дуги аорты, охватывающие пищевод и трахею в "аортальное кольцо", которое с возрастом постепенно сжимается, что приводит к нарушению глотания и требует хирургического вмеша-тельства. В эмбриогенезе у человека из желудочка выходит только один, общий артериальный ствол, который в дальнейшем разделяется спиральной перегородкой на легочную артерию и аорту. В 2,1% случаев перегородка не развивается, в связи с чем общий артериальный ствол сохраняется в постэмбриональном периоде, что приводит к

поступлению в кровеносную систему смешанной крови. Возможно изменение направления перегородки, разделяющей аорту и легочную артерию. Последняя может расти не по спирали, а прямо. В этом случае аорта будет отходить от правого желудочка, а легочная артерия – от левого (транспозиция аорты и легочной артерии).

Тяжелейшими *сочетанными врожденными пороками сердца и сосудов* у человека считаются: триада Фалло – клапанный стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, гипертрофия правого желудочка, определяет 2,5 % всех случаев пороков сердца; тетрада Фалло – стеноз легочного ствола, высокий дефект межжелудочковой перегородки диаметром до 2 см, декстропозиция аорты, четвертый компонент приобретенный – гипертрофия правого желудочка, частота 0,7 случаев на 1000 новорожденных, прогноз неблагоприятный, дети погибают в раннем возрасте или доживают до 20-30 лет; пентада Фалло – к тетраде присоединяется дефект межпредсердной перегородки.

16.8. ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Эволюция выделительной системы у хордовых выражается в переходе от нефридий низших хордовых к специальным органам – почкам, состоящим из большого числа выделительных канальцев, соединяющихся общим выводным протоком, и последовательной смене трех типов почек в эмбриональном периоде у позвоночных – предпочки или головной почки (pronephros), туловищной или первичной почки (mesonrphros) и тазовой или вторичной почки (metanephros). Характерно установление прямой связи выделительной системы с кровеносной, увеличение числа нефронов, их дифференцировка на отделы, увеличение длины выделительных канальцев, что обеспечивает увеличение фильтрационной и реадсорбционной функции почек. Указанная смена органов выделения в эмбриональном периоде отражает этапы эволюции выделительной системы. Каждая эмбриональная закладка соответствует определенной ступени исторического развития позвоночных и имеет свои прогрессивные особенности. Рассмотрим строение каждой почки.

Предпочка или головная почка (pronephros) имеет наиболее примитивное строение (рис. 16.9.а). Она закладывается у всех позвоночных на самых ранних стадиях эмбрионального развития в головном конце тела и состоит из 6-12 метамерно расположенных воронок (нефростомов) с отходящими от них выделительными канальцами. Нефростом по краю имеет реснички и открывается в полость тела. От воронок отходят прямые выделительные канальцы,

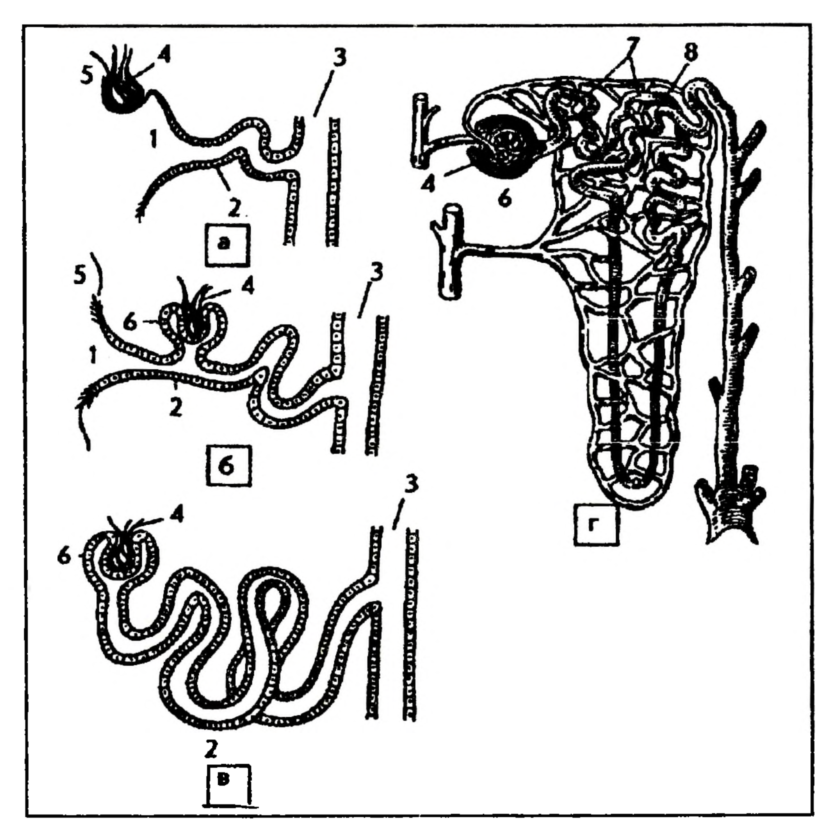


Рис. 16.9. Эволюция нефрона:

а - предпочка; б - первичная почка; в - вторичная почка; г - почка человека; 1 - нефростом; 2 - выделительный каналец; 3 - мочеточник; 4 - клубочек капилляров; 5 - целом; 6 - капсула пер-вичного клубочка; 7 - проксимальный извитой каналец; 8 - дистальный каналец; 9 - петля нефрона (по И.И.Шмальгаузену, 1947 с изменениями).

впадающие в общий выводной проток – мочеточник предпочки. Мочеточник растет вдоль позвоночника и открывается в клоаку. Воронка нефростома с выделительным канальцем составляет структурную единицу предпочки – нефрон, несовершенство которого состоит в отсутствии прямой связи между кровеносной и выделительной системами. Благодаря этому продукты диссимиляции из крови поступают не сразу в почку, а сначала в целомическую жидкость. У современных позвоночных пронефрос функционирует лишь на ранних стадиях эмбрионального развития, а во взрослом состоянии лишь у

круглоротых. У эмбриона человека пронефрос функционального значения не имеет.

Первичная или туловищная почка (mesonephros) закладывается после образования головной почки в туловищных сегментах тела. Нефрон первичной почки также начинается воронкой, открывающейся в целом. От воронки отходит выделительный каналец, впадающий в мочеточник. Прогрессивным изменением в строении нефрона служит появление на спинной стороне выделительного канальца слепого выроста в виде двустенной чаши – капсулы Боумена-Шумлянского, в которую и врастает сосудистый клубочек, образуя вместе с капсулой мальпигиево тельце (рис. 16.9.б). Возникает прямая связь между кровеносной и выделительной системами. Одновременно происходит удлинение выделительного канальца и дифференцировка его на отделы. В канальце происходят процессы обратного всасывания глюкозы, воды и других веществ, т.е. происходит концентрация первичной мочи. Количество нефронов в первичной почке по сравнению с предпочкой заметно увеличивается, метамерность строения утрачивается, но поверхность выделения значительно увеличивается. Канальцы нефронов первичной почки сначала открываются в мочеточник предпочки. Позднее этот канал расщепляется продольно на два канала. Один из них остается связанным с предпочкой (мюллеров канал), а другой становится самостоятельным мочеточником первичной почки (вольфов канал). Первичная почка функционирует у низших позвоночных – рыб, амфибий – в течение всей жизни. У высших позвоночных – рептилий, птиц, млекопитающих – она сохраняется только в эмбриональном периоде.

Вторичная или тазовая почка (metanephros). У высших позвоночных амниот в эмбриональном развитии, кроме головной и туловищной почек, образуется еще третья закладка в сегментах тела, лежащих сзади от туло-вищной почки, получившая название тазовой или вторичной почки (рис. 16.9.в, г). Нефрон тазовой почки не имеет воронки, благодаря чему связь с целомом полностью утрачивается. Нефрон начинается прямо с капсулы Боумена-Шумлянского, окружающей сосудистый клубочек, иными словами с мальпигиева тельца. Сосудистые клубочки здесь крупнее, чем в mesonephros. От каждого первоначального нефрона путем почкования образуется несколько вторичных, в связи с чем количество нефронов возрастает и общая выделительная поверхность увеличивается. Основным органом выделения в течение всей жизни у рептилий, птиц и млекопитающих является вторичная почка.

Онтофилогенетически обусловленными пороками развития выдели-

тельной системы у человека являются: аплазия (отсутствие), гипоплазия (уменьшение), дистопия (смещение) почки; блуждающая почка; сращение почек (подковообразная, галетообразная); удвоение почки; отсутствие или удвоение мочеточника; сужение мочеточника; гидроуретер (расширение и водянка мочеточника); эктопия устьев (ненормальное впадение в мочевой пузырь); впадение мочеточника в мочеиспускательный канал; аплазия или удвоение мочевого пузыря; экстрофия (расщелина мочевого пузыря и брюшной стенки); дивертикулы и кисты мочевого пузыря; расположение отверстия мочеиспускательного канала на верхней (эписпадия) или нижней (гипоспадия) поверхности полового члена; удвоение, стенозы, дивертикулы мочеиспускательного канала.

16.9. ПОЛОВАЯ СИСТЕМА И ЕЕ СВЯЗЬ С ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ

Половые железы у всех позвоночных развиваются в виде парных складок части нефрогонотома в области ножки сомита. Первичные половые клетки обособляются у зародышей уже на стадии гаструляции. Они активно перемещаются в половые складки. Образующаяся гонада индифферентна. Она может в дальнейшем развиться или в семенник, или в яичник в зависимости от генотипа организма. Индифферентность развивающейся половой железы позвоночных называют первичным гермафродитизмом. Нарушение дифференцировки гонад у человека может привести к возникновению ovotestis. У детей, имеющих ovotestis, обнаруживаются признаки гермафродитизма и в наружных половых органах.

У холоднокровных позвоночных половые железы находятся в брюшной полости, тогда как у млекопитающих семенники перемещаются по паховому каналу в мошонку, где температура всегда несколько ниже. Допускается, что пониженная температура более благоприятна для сперматогенеза у млекопитающих.

Для выделительной системы позвоночных характерна тесная связь с половой системой, которая обусловлена филогенетически. У самок анам-ний (рис. 16.10.б) мочеточник предпочки (мюллеров канал) преобразуется в яйцевод, а продукты диссимиляции выводятся самостоятельно через первичную почку и ее мочеточник (вольфов канал). У самцов анамний (рис. 16.10.а) в эмбриогенезе происходит полная редукция предпочки, т.е. исчезают не только выделительные канальцы, но и мочеточник (мюллеров канал). Одновременно возникает связь между семенником и первичной почкой. Из эпителия, выстилающего стенку полости тела, образуются тяжи, соединяющие

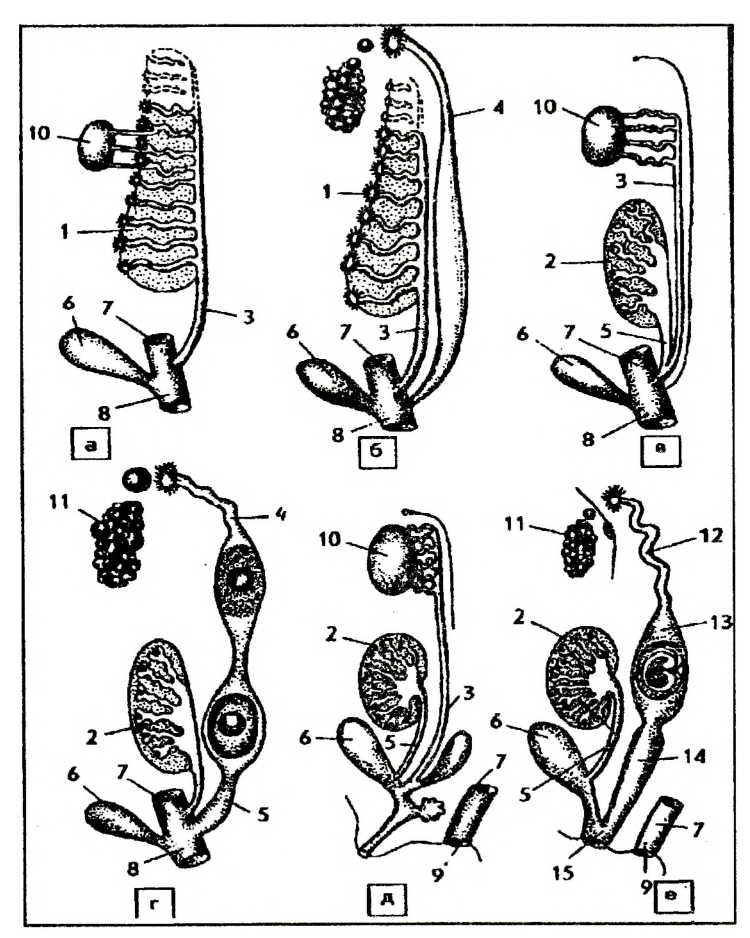


Рис. 16.10. Эволюция мочеполовой системы позвоночных.
А - самец и Б - самка некоторых групп рыб и земноводных; В - самец и Г - самка пресмыкающихся и птиц; Д - самец и Е - самка млекопитающих (1 - туловищная почка; 2 - тазовая почка; 3 - вольфов канал; 4 - мюллеров канал; 5 - мочеточник; 6 - мочевой пузырь; 7 - задняя кишка; 8 - клоака; 9 - анальное отверстие; 10 - семенник; 11 - яичник; 12 - яйцевод (фаллопиева труба); 13 - матка; 14 - влагалище; 15 - мочеполовой синус) (по Е. И. Лукину, 1989).

канальцы первичной почки и семенные канальцы. Мужские половые клетки через семявыносящие канальцы попадают в почку и по мочеточнику (вольфов канал) выделяются наружу, который поэтому

называют мочеполовым протоком.

У самок амниот (рис.16.10.г, е), как и у анамний, яйцевод развивается из остатков предпочки и ее мочеточника (мюллеров канал). У самцов амниот (рис. 16.12.в, д) pronephros и ее мочеточник полностью редуцируются. Канальцы передней части первичной почки у самцов сохраняются и вместе с частью протока мезонефроса преобразуются в придаток семенника – эпидидимис, а мочеточник первичной почки (вольфов канал) превращается в семяпровод. Функцию выведения мочи в связи с образованием вторичной почки он утрачивает, в отличие от самцов анамний.

У рептилий и птиц в яйцеводах наблюдается дифференцировка на отделы. Передняя часть выделяет белок у черепах, крокодилов и птиц. Задняя часть продуцирует кожистую (у рептилий) или пропитанную известью (у птиц) скорлупу.

У млекопитающих, в связи с появлением функции живорождения дифференцировка яйцеводов становится наиболее сложной. Яйцеводы подразделяются на 3 отдела: фаллопиевы трубы, матку и влагалище. У плацентарных происходит срастание дистальных отделов яйцеводов на разных уровнях. В результате может развиваться двойная матка (грызуны), двурогая матка (хищники, парнокопытные и др.), или простая матка (некоторые летучие мыши, полуобезьяны, человек).

Онтофилогенетическими пороками развития половой системы у женщин являются: двойная матка с одним или двумя влагалищами; дву- и однорогая матка; атрезия и сужение влагалища; агенезия и гипоплазия яичников; гермафродитизм. У мужчин возможно развитие анорхизма (отсутствие яичка), крипторхизм (расположение яичка не в мошонке), фимоз (сужение крайней плоти), отсутствие или удвоение предстательной железы и полового члена, эктопия яичка и предстательной железы, гидроцеле (водянка яичка).

ПОПУЛЯЦИОННО-ВИДОВОЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

ГЛАВА XVII. ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

17.1. ПОПУЛЯЦИЯ, ЕЕ ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Все виды живых организмов в природе представлены популяциями. Популяции являются такими же природными реальностями, как клетки с их кодами наследственной информации, как особи и процесс их индивидуального развития, как биогеоценозы биосферы. Популяция, в которой происходит свободное скрещивание особей между собой, называется панмиксной (гр. pan – все, mixis – смешивание), а при наличии некоторых ограничений брачных связей – непанмиксной.

Популяция – совокупность особей определенного вида, в течение длительного времени (большого числа поколений) населяющих определенное пространство, внутри которого практически осуществляется та или иная степень панмиксии и которая отделена от соседних таких же совокупностей особей той или иной степенью давления изоляции. Популяция, в которой происходит свободное скрещивание особей между собой, называется панмиксной *(гр. pan – всё, mixis – смешивание)*, а если имеются некоторые ограничения брачных связей – непанмиксной.

Популяция является элементарной эволюционной единицей, поскольку это низшая самостоятельная эволюционная структура. Вид, подвид, группы из нескольких популяций тоже обладают собственной эволюционной судьбой, но они не элементарные единицы организации жизни. В эволюционном процессе неделимой единицей оказывается популяция, выступающая как экологическое, морфофизиологическое и генетическое единство. Ни особи, ни близкородственные совокупности особей (семья) не могут быть элементарными эволюционными единицами. Эволюционируют не особи, а группы особей. И популяция – самая мелкая из групп, способных к самостоятельной эволюции.

Популяция может быть охарактеризована с экологических и генетических позиций. Основные экологические характеристики популяции – ее величина по занимаемому пространству и численности

особей, возрастная и половая структура, а также популяционная динамика. Генетический механизм расщепления пола обеспечивает первичное соотношение полов 1:1. В силу разной жизнеспособности мужского и женского организма, первичное соотношение заметно отличается от вторичного и третичного соотношений. У человека, например, вторичное соотношение полов составляет 100 девочек на 106 мальчиков, к 16-18 годам в результате повышенной мужской смертности это соотношение выравнивается, а к 50 годам составляет 85 мужчин на 100 женщин и к 80 годам – 50 мужчин на 100 женщин.

Каждый организм, обладая общими и характерными чертами вида, имеет и свои индивидуальные генетические особенности. *Генофонд популяции – вся генетическая информация популяции, т.е. полный набор генов, сложившийся в процессе ее эволюции.* В основе генетического изучения популяций лежат закономерности наследования признаков, открытые Г. Менделем, механизмы распределения хромосом и генов в мейозе и случайное сочетание гамет при оплодотворении. Начало генетического изучения популяции связано с работами В. Иогансена (1903), который показал эффективность действия отбора в генетической смеси генотипов. Одновременно он показал неэффективность действия отбора в чистых линиях – потомстве одной самооплодотворяющейся особи, сравнительно однородном по наследственным свойствам. Различия между особями популяции могут быть обусловлены как генотипами, так и влиянием внешней среды. Различие между особями чистой линии обусловлены только влиянием внешней среды, т.к. генотип у всех одинаков. В панмиксных популяциях браки идут без всяких ограничений. У человека в качестве ограничений брачных связей могут выступать вероисповедание, социально-имущественное положение.

Основополагающее значение для генетики популяций имели работы С.С. Четверикова (1880-1959), впервые обосновавшего в 1926 году учение о генетической структуре популяции и разработавшего методы генетического анализа наследственности популяции. Он показал, что все эволюционные события происходят внутри популяции, которая насыщена мутациями.

В популяции одновременно могут находиться особи как с доминантными, так и с рецессивными признаками. Возникает вопрос: почему рецессивный ген не вытесняется доминантным? Почему, например, если ген кареглазости доминирует над геном голубоглазости, число голубоглазых людей не уменьшается? Ответ на этот вопрос был получен математическим путем в 1908 г. независимо друг

от друга математиком Г. Харди и врачом В. Вайнбергом. Если взять бесконечно большую популяцию, состоящую, например, из голубоглазых (а) и кареглазых (А) людей, где нет отбора, мутаций и смешения с другими популяциями, то оказывается, что как на 1-ой (АА х аа), так и на 2-ой стадии панмиксии (АА х аа х Аа), частота распределения гомозигот и гетерозигот является постоянной.

Если представим, что концентрация доминантного гена «А» равна р, а концентрация его рецессивного аллеля «а» равна q, то общая их концентрация $pA + qa = 1$. Сочетание спермиев и яйцеклеток в панмиксной популяции $(pA + qa)(pA + qa)$ дает распределение генотипов по формуле:

$$p^2AA + 2\,pqAa + q^2aa.$$

Нетрудно заметить, что это выражение представляет формулу бинома Ньютона: $(p + q)^2$. Таким образом, закон Харди-Вайнберга гласит: *в панмиксной большой популяции, где нет отбора, мутаций и смешения популяций, наблюдается постоянство в распределении гомо- и гетерозигот.*

Закон Харди-Вайнберга выражает вероятное распределение генотипов в любой свободно скрещивающейся популяции. Но его проявление возможно при соблюдении следующих обязательных условий.

1. Популяция должна иметь неограниченно большую численность.

2. Все особи в популяции должны иметь возможность свободно скрещиваться.

3. Гомозиготные и гетерозиготные особи по данной паре аллелей должны быть одинаково плодовиты, жизнеспособны и не подвергаться отбору.

4. Прямые и обратные мутации должны происходить с одинаковой частотой.

Распределение аллелей в неограниченно большой популяции при свободном скрещивании, отсутствии отбора и без возникновения мутаций устанавливается на основе концентрации генов, имеющихся в популяции.

Концентрация генов – это их относительная частота в популяции.

Зная частоту рецессивного гена, можно пользуясь законом Харди-Вайнберга, определить частоту доминантного гена и, наоборот, определить концентрацию рецессивного гена в популяции, частоту гетерозиготного носительства патологического гена, вероятность появления наследственного заболевания и т.д.

Закон Харди-Вайнберга можно назвать законом равновесия генных

концентраций в панмиксных популяциях. Это равновесие сохраняется до тех пор, пока под влиянием какого-либо фактора не изменится концентрация аллелей. Скрещивание, на основе которого старое равновесие распределения генотипов преобразуется в новое на основе изменившейся концентрации аллелей, получило название стабилизирующего.

17.2. ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

Человечество на самых ранних стадиях своей истории разделилось на множество различных по величине популяций. Человечество не представляет собой панмиксную популяцию, а огромную совокупность чрезвычайно многочисленных в брачном отношении почти полностью замкнутых в себе групп, притом очень неравномерно размножающихся. Среди них выделяют демы и изоляты.

Дем (греч. demos – народ) – местная сравнительно изолированная самообеспечивающаяся группа близкородственных свободно скрещивающихся особей, которая, в отличие от популяции, более или менее устойчиво существует только в течение жизни нескольких поколений. Отдельные демы одной популяции могут отличаться друг от друга по каким-либо морфологическим признакам. Демы включают не более 100 человек, существуют 1-2 поколения и далее распадаются, имеют повышенную степень панмиксии по сравнению с популяциями и полностью не обмениваются особями. Примеры демов – высокогорные села, малочисленные религиозные секты, многодетные семьи.

Изоляты – популяции или группы популяций, пространственно изолированных от других популяций данного вида, или между ними существует предельно ограниченный обмен особями. Примером изолята могут служить парсы – племя огнепоклонников, живших до XII века в районе г. Баку, а затем переселившихся под давлением мусульманства в Индию. Парсы и сегодня поклоняются богу Огня и поддерживают на религиозной почве близкородственные браки. Изоляты включают до 1 500 человек, существуют несколько поколений, имеют повышенную степень панмиксии по сравнению с популяциями, возможен незначительный обмен особями. К изолятам относятся: различные ответвления основных вероисповеданий (баптисты, пятидесятники, староверы, свидетели Иеговы и т.д.); крупные религиозные секты; народности, проживающие не в своей стране (татары, евреи, поляки и т.д.).

Для демов и изолятов характерен низкий естественный прирост

населения, частота близкородственных браков составляет 80-90%. Даже по редким рецессивным аллелям количество гетерозигот в демах и изолятах оказывается достаточно высоким и способствует переходу рецессивных патологических генов из гетерозиготного состояния в гомозиготное. Эти факты приводят к появлению наследственной патологии, снижению жизнеспособности или даже к вымиранию популяции, что и происходит сегодня с парсами.

17.3. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ПОПУЛЯЦИИ

В человеческих реальных популяциях закономерности распределения генов по формуле Харди-Вайнберга оказываются не применимыми. Однако основные эволюционные факторы, определяющие структуру генофонда популяций (мутационный процесс, изоляция, дрейф генов, отбор, действующий в популяциях людей), приводят к сложным эффектам, приводящим к изменению генетического состава популяции, т.е. к элементарному эволюционному явлению. Тщательный анализ роли различных факторов, оказывающих давление на человеческую популяцию, показывает, что все эволюционные факторы могут быть сведены к действию мутационного процесса, изоляции и естественному отбору.

17.3.1. МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Мутации являются элементарным эволюционным материалом, а сам процесс возникновения мутации – постоянно действующим элементарным эволюционным фактором, оказывающим давление на популяции живых организмов. В целом, частота возникновения отдельных спонтанных мутаций лежит в пределах 10^{-4} – 10^{-8}. Поскольку общее число генов в генотипе достигает десятков тысяч, то общая частота возникновения мутаций на поколение достигает значительных величин. При этом надо учитывать, что идут как прямые, так и обратные мутации одного и того же гена. Поэтому давление мутационного процесса может быть определено изменением частоты одного аллеля по отношению к другому. Комбинативная изменчивость является исключительно мощным фактором, усиливающим давление мутационного процесса в популяциях.

Установлено, что около 98% наследственных изменений в популяции обязано своим распространением генетической комбинаторике. Спонтанный мутационный процесс статистичен. Он ведет к появлению самых разнообразных мутаций. Ненаправленность мутационного

процесса делает невозможным его направляющее влияние как фактора эволюции на весь процесс в пределах популяции. Эволюционное значение мутационного процесса определяется тем, что он постоянно поддерживает высокую степень гетерогенности природных популяций.

Огромное численное преобладание гетерозигот *Аа* над гомозиготами *аа* весьма существенно, так как подавляющее большинство патологических мутаций рецессивно. Среди описанных к настоящему времени моногенно наследующихся особенностей доминантные и кодоминантные мутации превосходят по численности рецессивные. Так, в каталоге менделевских генов человека насчитывается 1117 аутосомно-рецессивных, 1489 аутосомно-доминантных и 205 сцепленных с полом генов.

17.3.2. ИЗОЛЯЦИЯ

Изоляция – возникновение любых барьеров, нарушающих панмиксию. Значение изоляции сводится к нарушению свободного скрещивания, что ведет к увеличению и закреплению различий между популяциями и отдельными частями всего вида. Без такого закрепления эволюционных различий невозможно никакое формообразование.

В качестве изолирующих факторов в человеческих популяциях, повышающих инбридинг, выступают факторы расстояния, обычаи, побуждающие к бракам внутри села или бракам в пределах ближайших сел. При стабильности населения на протяжении нескольких столетий и неравномерности числа потомков в разных семьях и родах одно это обстоятельство сильно повышает частоту браков между родственниками, например, в малых селах, отделенных друг от друга расстояниями, преградами. К распаду популяций на множество субизолятов приводят также явления расовой, религиозной, кастовой, имущественной и профессиональной изоляции.

Происходящая в последние десятилетия урбанизация наряду с ломкой факторов изоляции ведет к резкому падению частоты родственных браков и к падению частоты рождения мутантных гомозигот. Однако урбанизация не везде снижает инбридинг, ибо выселение из сел в город идет семьями, что повышает частоту родственных браков среди остающихся в изолятах семей. Резкое падение рождаемости в городах приводит к тому, что их население постоянно пополняется выходцами из деревень, нередко происходящих от родственных браков.

17.3.3. ДРЕЙФ ГЕНОВ

В малых изолированных популяциях закон Харди-Вайнберга не действует, поскольку он основан на статистических закономерностях, которые не играют роли в малых популяциях. В них, с течением времени, наблюдается выщепление гетерозигот (Аа) и накопление гомозигот (АА, аа). Изучение этого феномена было начато С. Райтом и Р. Фишером (1927 г.) и названо дрейфом генов. Однако, широкое выяснение сути этого явления сделали Н.П. Дубинин и Д.Д. Ромашов (1932 г.) и предложили называть его генетико-автоматическими процессами. Оба термина имеют одинаковый смысл.

Установлено, что в малочисленных, скрещивающихся между собой популяциях, уменьшается гетерозиготность и возрастает генетическая однородность. Это явление может привести к накоплению тех или иных неблагоприятных признаков и последующей элиминации из популяции их носителей независимо от отбора. Накопление летальных генов может привести к вымиранию популяции.

Дрейф генов – изменение генетической структуры популяций в результате любых случайных причин. Дрейф генов проявляется, как правило, лишь при небольшой численности популяции в двух видах: различий между последовательными поколениями одной и той же популяции, наблюдаемых во времени, и различий между одновременно существующими родственными популяциями, наблюдаемыми в пространстве.

Большинство популяций человека полиморфно по группам крови АВ0, т.е. содержат все три аллели (рис. 17.1). В большинстве популяций Земли частота аллели I^A колеблется между 15% и 30%, а аллели I^B – между 5% и 20%. В это же время частоты этих аллелей в популяциях эскимосов Аляски и Гренландии составляет 30% и 6%, а в небольшом племени северных эскимосов (300 человек), в Туле (Гренландия) частота гена I^A составляет всего 9%. В изолятах Лабрадора ген I^B отсутствует. Отмечены резкие отклонения в группах крови у разных племен индейцев. Так, у индейцев племени черноногих ген группы крови I^A наблюдается в 80%, а у индейцев штата Юта – в 2%.

Высокая степень репродуктивной изоляции малочисленных человеческих популяций на протяжении нескольких поколений создает условия для дрейфа генов. Примером действия дрейфа генов в человеческих популяциях является «эффект родоначальника». Он возникает, когда несколько семей порывают с родительской популяцией и создают новую на другой территории. Такая популяция обычно

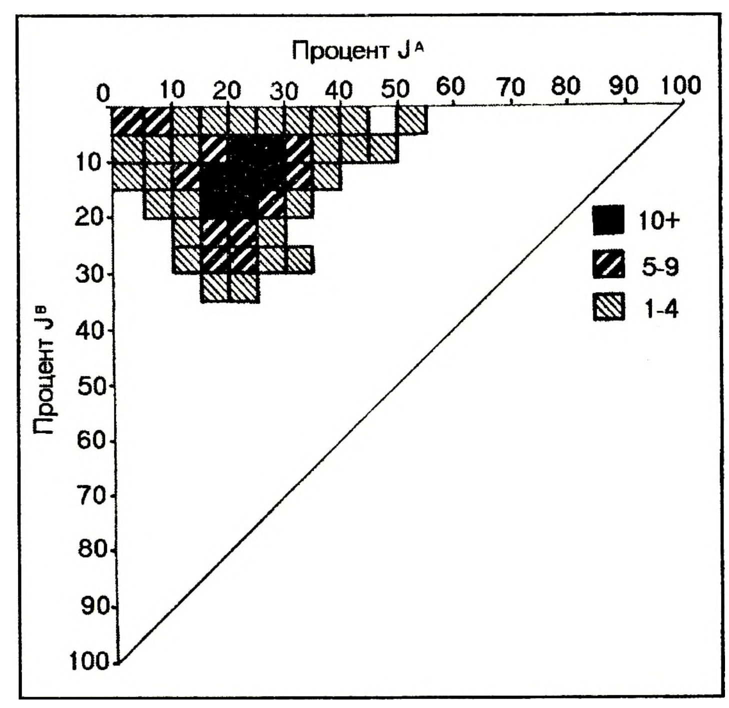


Рис. 17.1. Полиморфизм на земном шаре частоты аллелей групп крови I^A, I^B, I^O (по A. Brues, 1954).

поддерживает высокий уровень брачной изоляции, что способствует закреплению в ее генофонде одних аллелей и элиминации других. В результате этого частота даже очень редкого аллеля становится значительной. Для медицины представляет интерес последствия дрейфа генов, и, в частности, «эффект родоначальника» в неравномерном распределении некоторых наследственных заболеваний в человеческих популяциях на земном шаре. Так, изоляция и дрейф генов привели к высокой частоте встречаемости цеpебромакулярной дегенерации в Квебеке и Ньюфаундленде, детского цистиноза во Франции, алкаптонурии в Чехии и Словакии и т.д. Дрейф генов отчетливо протекает при организации новых поселений, когда отдельная популяция в качестве случайной выборки выделяется из большой популяции и заселяет новый район. Так, в штате Пенсильвания живет секта менонитов, которая поддерживает инбри-

динг. Почти все 8000 человек этого изолята произошли от трех супружеских пар, поселившихся в Америке в 1770 г. В этом изоляте имеется высокая концентрация гена, обусловливающего у гомозигот карликовость с полидактилией. Около 13% людей изолята гетерозиготны по этому гену. В других группах менонитов, живущих в США, это заболевание не выявляется.

17.3.4. ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР

Ч. Дарвин определил естественный отбор как сохранение особей с полезными и гибель с вредными индивидуальными уклонениями – «переживание наиболее приспособленных». Однако эта формулировка недостаточно отражает некоторые важные генетические последствия действия отбора. В процессе естественного отбора важны не столько выживание или гибель особей, сколько их дифференциальное размножение. Главное значение в эволюции имеет не само выживание особей, а вклад каждой особи в генофонд популяции. Больший вклад вносит та особь, которая оставит более многочисленное потомство. Без размножения вклад особи в генофонд популяции равен нулю. Только успех в распространении и закреплении определенных аллелей (или целых генных комплексов) в популяциях ведет к возникновении элементарного эволюционного явления. Следовательно, лишь успех в размножении разных особей может служить объективным генетико-эволюционным критерием естественного отбора.

Естественный отбор – это избирательное (дифференциальное) воспроизведение разных генотипов (или генных комплексов).

Имеются все основания считать, что частота некоторых генов в популяциях человека меняется под влиянием отбора, особенно в популяциях, обитающих в среде, которая в недалеком прошлом претерпела серьезные изменения. Подтверждением действия отбора в популяциях человека могут служить факторы выяснения причин спонтанных абортов и перинатальной смертности у человека. Согласно данным Н.П. Кулешова (1978), более 42% спонтанных абортов происходит вследствие летального эффекта хромосомных аномалий. На разных сроках беременности в течение 2-4 недель первого триместра эта цифра достигает 70%, во втором – 30%, в третьем триместре (на 20-27 неделе) – 4% имеет хромосомную этиологию как причину спонтанных абортов. Среди мертворожденных 6% имеют летальные хромосомные аномалии. Перинатальная смертность в 6,2% случаев обусловлена хромосомной патологией.

Действие отбора обеспечивает способность организма вносить вклад в генетический состав будущего поколения. Это обеспечива-

ется двумя путями: отбор на выживаемость, где все решает выживаемость организмов до периода размножения, и отбор генетических факторов, влияющих на размножение.

Особая ситуация складывается, когда отбор действует, увеличивая выживаемость гетерозиготных особей при полном выщеплении отрицательных гомозиготных форм до периода размножения. Эта форма отбора получила название контротбор. При этом характерно, что гетерозиготы (Аа) более жизнеспособны, чем каждая из гомозигот (АА, аа) в отдельности. Явление контротбора можно рассмотреть на примере серповидноклеточной анемии у человека. Особи, гомозиготные по гену $Нв^S$ ($Нв^S$ $Нв^S$), страдают от малярии, в то время как гетерозиготы ($Нв^A$ $Нв^S$) вполне здоровы, хотя их эритроциты содержат гемоглобины $Нв^A$ и $Нв^S$. Частота таких гетерозигот в Западной Африке составляет около 40%, тогда как среди негров США – только 9%. Обладатели генотипа $Нв^A$ $Нв^S$ устойчивы против возбудителя тропической малярии, что особенно важно для детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. До 6 мес. дети имеют пассивный иммунитет, полученный от матери, а после 5 лет они развивают активный иммунитет против паразита. При устойчивости против малярии гетерозигот $Нв^AНв^S$ ожидается, что частота гена $Нв^S$ должна быть выше в наиболее малярийных районах мира, что в действитель-ности так и есть. Наличие же $Нв^S$ среди американских негров свидетельствует об их происхождении из районов высокой концентрации гетерозигот.

17.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПОПУЛЯЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Полиморфизм (многоформность) – любое разнообразие форм одного и того же вида организмов. Полиморфизм является наиболее универсальным явлением жизни. Дж. Б.С. Холдейн (1892-1964) назвал человека самым полиморфным видом на Земле. У человека полиморфны практически все признаки (цвет глаз, волос, форма носа и черепа, группа крови и т.д.). Полиморфизм может быть результатом дискретной внутрипопуляционной изменчивости наследственного характера, которая может определяться нормой реакции. Генетический полиморфизм возникает благодаря закреплению в популяции разных мутаций. Поэтому его классифицируют на генный, хромосомный и геномный.

Генный полиморфизм обусловлен наличием двух или более аллелей. Например, способность людей ощущать вкус фенилтиомочевины определяется доминантным аллелем (ТТ, Tt), гомозиготы

рецессивные (tt) – не ощущают. Наследование групп крови определяют три аллели – А, В, О. Генетический полиморфизм по многим локусам мог быть унаследован человеком от предков на досапиентной стадии развития. В частности, полиморфизм человека по резус-фактору (Rh^+ и Rh^-), который был обнаружен первоначально у обезьян макака-резуса.

Хромосомный полиморфизм связан с хромосомными аберрациями. Например, делеция короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа-Хиршхорна), делеция короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика»).

Геномный полиморфизм обусловлен изменением числа хромосом в кариотипе. Например, моносомия ХО (синдром Шерешевского-Тернера); наличие добавочной Х-хромосомы у мужчины – ХХУ (синдром Клайнфельтера); трисомия по 21-й паре аутосом (болезнь Дауна).

Полиморфные генетические системы по их предполагаемой природе включают в себя три группы полиморфизмов: транзиторный, нейтральный, балансированный.

Транзиторный полиморфизм объясняется сменой генетического состава популяции по рассматриваемому локусу. Один новый аллель в изменившихся условиях среды становится более выгодным и заменяет «исходный». Такой полиморфизм не может быть стабильным потому, что благодаря естественному отбору рано или поздно «исходный» аллель будет вытеснена новым, и популяция будет мономорфной по «новому» аллелю. Скорость такого процесса нельзя заметить на протяжении жизни одного поколения.

Нейтральный полиморфизм обусловлен случайными стохастическими процессами (дрейф генов, «эффект родоначальника»), приводящими к случайным изменениям генных частот аллелей. Например, возникновения различий в адаптивно-индифферентных признаках (приросшая или свободная мочка уха). Изменения генных частот по этим признакам осуществляется по механизму дрейфа генов, чем и объясняется нейтральный тип их эволюции.

Балансированный полиморфизм – полиморфизм, обусловленный сложным балансом между отбором против обеих гомозигот в пользу гетерозигот. Рецессивный генотип подвергается более сильной элиминации, чем доминантный. Различия в скорости элиминации двух этих генотипов поддерживают постоянное, стабильное равновесное существование в популяции обеих аллелей с собственной для каждого частотой. Этим и объясняется стабильность такого полиморфизма. Наиболее полно изучены системы

балансированного полиморфизма, связанные с отбором по малярии – аномальных гемоглобинов, талассемии, недостаточности эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Стабильность этих полиморфизмов исчезает в связи с успехами борьбы с малярией. Балансированный полиморфизм превращается в транзиторный. Однако, для снижения генных частот теперь уже этих полностью патологических генов, должно пройти несколько десятков поколений.

Большое число открытых к настоящему времени полиморфных систем у человека со значительным числом аллелей приводит к тому, что практически каждый человек обладает уникальным набором генов, что позволяет говорить о биохимической и иммунологической индивидуальности личности. Это имеет большое значение в медицинской практике, особенно в судебной экспертизе.

Обычно наследственная предрасположенность носит мультифакториальный характер и определяется множеством генов с преобладающим эффектом одного или нескольких . Для установления этих генов пользуются биохимическими и иммунологическими методами антропогенетики. В настоящее время описано более 130 полиморфных генных локусов, кодирующих полиморфные белки. Это белки-ферменты, антигены, транспортные белки и т.д. Высказываются суждения, что около одной трети структурных генов человека (т.е. не менее 17 тыс.) должны иметь множественные аллели, т.е. кодировать полиморфные продукты метаболизма. В таком большом выборе для генетической рекомбинации заложена возможность возникновения индивидов с неблагоприятными сочетаниями генов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеваниям. Учитывая генетический полиморфизм, для конкретного определения генетического фактора предрасположения к болезни сравнивают частоту встречаемости тех или иных полиморфных белков (антигенов) при данной болезни и в контрольной группе здоровых людей. Имеются многочисленные сведения по ассоциациям болезней с иммунологическими маркерами – антигенами групп крови АВ0, системы HLA, с гаптоглобинами крови и с секретором. В частности, установлена предрасположенность людей со II группой (А) крови к раку желудка, толстой кишки, яичника, шейки матки, ревматизму, ишемической болезни сердца, тромбоэмболиям и т.д. Люди с I группой крови (О) предрасположены к заболеваниям язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и т.д. Ассоциации антигенов системы HLA свидетельствуют о наследственной предрасположенности: к хроническому гепатиту, ревматоидному артриту, тиреотоксикозу, множественному

склерозу – у людей, имеющих антигены группы Dr.; к псориатическому артриту, анкилозирующему спондилиту, болезни Рейтера – антигены B-27; к юношескому сахарному диабету – антигены Bw-15; к сахарному диабету, болезни Аддисона – антигены B-6 и т.д.

17.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ, ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Исследованиями С.С. Четверикова, Н.В. Тимофеева-Ресовского, Н.П. Дубинина, В.Г. Добжанского в 30-х годах XX века было показано, что широкое распространение в природе летальных мутаций представляло собой открытие феномена генетического груза. *Генетический груз – относительное снижение жизнеспособности особи в популяции по сравнению с оптимальным генотипом.*

Человек подчиняется всем тем же законам мутационной и популяционной генетики, что и все другие организмы. Для него также характерен генетический груз. Об этом говорят факты широкого распределения у человека врожденных наследственных заболеваний. Среди них много заболеваний, обусловленных наличием рецессивных генов. В этом случае больной ребенок рождается от внешне здоровых родителей. По подсчетам имеется около 100 разных наследственных болезней, которые в каждом поколении поражают около 4% новорожденных.

Объем генетического груза и его природу у человека изучают путем анализа последствий от родственных браков. Потомки от брака родственников испытывают на себе влияние генетического груза в виде высокого процента мертворождений и высокой смертности до года и выше. Так, по наблюдениям, проведенным во Франции, мертворожденные в родственных браках составляют от 26 до 50 на 1000 рожденных, тогда как у неродственников – от 19 до 21 на 1000 рожденных. Генетический груз понимается не только как летальные мутации, переходящие в гомозиготное состояние, но и весь спектр мутаций, понижающих адаптивные свойства особей. В популяции различают генетический груз трех видов: мутационный, сбалансированный, субституционный (переходной).

Мутационный груз возникает за счет повторных мутаций. Его объем определяется частотой мутаций во всех локусах, дающих отрицательные изменения.

Сбалансированный груз имеет место тогда, когда отбор в разных направлениях действует на гомозиготы и гетерозиготы (пример с $Нв^S$).

Субституционный груз возникает при изменениях в условиях среды, когда аллель, ранее обеспечивающий адаптивную норму, становится отрицательным. В этих условиях частоты обоих аллелей – старого, потерявшего приспособительное значение, и нового – еще достаточно велики. Это вызывает полиморфизм и заметное проявление генетического груза за счет старого аллеля.

Проблема генетического груза у человека имеет важное значение для современной медицины, т.к. наследственные заболевания приобретают все больший удельный вес в отягощении человечества болезнями. Знание генетики врожденных болезней, степени насыщенности ими популяций, географии генов болезни необходимо для практической медицины. Эти проблемы исключительно важны для антропологии, для понимания будущей биологической эволюции человека. Вопрос о генетическом грузе у человека приобретает особое значение в связи с проблемами защиты окружающей среды от загрязнений.

БИОСФЕРНО-БИОГЕОЦЕНОТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОГО

ГЛАВА XVIII. ОСНОВЫ ЭКОЛОГИИ. АНТРОПОЭКОЛОГИЯ

18.1. ЭКОЛОГИЯ, ЕЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Жизнь не может существовать на Земле только в виде популяций отдельных организмов. Она существует в виде сообществ живых организмов, в которых одни виды находятся в тесной связи с другими. Изучение этих связей, проявляющихся на биосферно-биогеоценотическом уровне, изучает специальная биологическая наука экология (греч. oicos – жилище, logos – наука). Термин «экология» был предложен Э. Геккелем в 1866 г., однако как самостоятельная наука экология сформировалась приблизительно к 1900 г.

Экология – биологическая наука, изучающая закономерности взаимоотношений, сложившихся и складывающихся совокупностей организмов с окружающей средой, структуру, динамику и историческое развитие сообществ – биогеоценозов, экосистем и биосферы в целом. Экологию можно определить как систему научных дисциплин, изучающих жизнь на надорганизменном уровне организации. Это значит, что в поле зрения экологии, прежде всего, лежат закономерности взаимоотношений и взаимосвязей особей и их популяций или комплекса видов (сообществ) между собой и с условиями неорганической среды. Экология имеет дело, в основном, с той стороной взаимодействия организмов со средой, которая обусловливает развитие, размножение и выживание особей, структуру и динамику популяций и сообществ и их роль в протекающих в биоценозах процессах. Экология изучает влияние организмов и их комплексов на среду их обитания, признана создать научную основу рациональной эксплуатации биологических ресурсов, прогнозирования изменений природы под влиянием деятельности человека и управления процессами, протекающими в биосфере, сохранения среды обитания человека.

Предметом экологии являются: физиология и поведение отдельных организмов в естественных условиях обитания, рождаемость, смертность, миграция, внутривидовые отношения; межвидо-

вые отношения, потоки энергии и круговорот веществ.

Виды экологии в зависимости от рассматривания живого в его взаимосвязях со средой: *аутоэкология* (уровень организма); *демэкология* (уровень популяции); *специесэкология* (уровень вида); *синэкология* (уровень биоценоза); *биогеоценология* (уровень экосистем).

В истории экологии можно выделить 5 этапов.

Первый этап – предистория экологии как науки. Он продолжался с глубокой древности до конца XVIII века и характеризовался появлением экологических знаний в зоологической и ботанической географии. Уже в сочинениях Аристотеля и Феофраста, трудах древних римских, индусских и китайских ученых, животные и растения часто рассматривались в связи с условиями жизни. В этом периоде наибольшую научную значимость имели труды К. Линнея. Он сформулировал гипотезу постоянства видов, дал основы научной системы животных и растений, ввел бинарную номенклатуру, признавал образование разновидностей под влиянием условий существования. К концу жизни К.Линней стал допускать возможность естественного возникновения видов под влиянием условий среды и гибридизации.

Второй этап – создание экологических направлений в ботанической и зоологической географии. Период охватывает первую половину XIX века. Наибольшую значимость имели труды французского натуралиста Ж.Б. Ламарка, который описал влияние живых организмов на геологические процессы, дал понятие "биосферы". В книге "Философия зоологии" (1809 г.) Ж.Б. Ламарк впервые сформулировал целостную эволюционную концепцию, ввел принципы градации, историзма, показал влияние факторов среды на организмы, но не сумел объяснить принципы адаптации организмов к среде обитания, неправильно указал эволюционные факторы.

Третий этап – формирование экологии растений и животных как науки об адаптациях организмов на базе дарвинизма. Этот период охватывает время со второй половины XIX столетия до 20-х годов XX века. Эволюционное учение Ч. Дарвина имело решающее значение для развития биологии. В книге "Происхождение видов путем естественного отбора" (1859 г.) Ч. Дарвин дал теорию исторического развития организмов и материалистический подход к исследованию явлений целесообразности в живой природе. На основе дарвинизма развились генетика и экология. Немецкий биолог Э. Геккель в 1866 г. назвал науку, изучающую отношения организма с неорганической и органической средой, "экологией". В 1877 г. К. Мебиус ввел понятие о биоценозе. В связи с этим экология перестала быть только экологией

особей (аутоэкологией), в ней развивается новое направление – экология сообществ (синэкология, или биоценология).

Четвертый этап – становление экологии как общебиологической науки, взаимосвязанной с охраной природы. Это период с 20-х до 60-х годов XX столетия. Большое значение для развития экологии имели труды русского геохимика В.И. Вернадского. В созданном им учении о биосфере рассматривались основные свойства живых организмов, их взаимодействие с неживой природой. Впервые было показано влияние живого на абиотическую среду, дано определение ноосферы, которую ученый рассматривал как высшую стадию развития биосферы. Учение В.Н. Вернадского о биосфере сыграло важную роль в подготовке экологов, целостном восприятии природных комплексов. В 1935 г. английский ботаник А.Тэнсли ввел понятие "экосистема" как совокупность живых и мертвых элементов природы, а в 1940 г. русский ученый В.Н. Сукачев развил представление о биогеоценозе, раскрывая всю полноту взаимодействий и взаимозависимостей живых существ и элементов неживой природы в биосфере. Экология в этот период рассматривала живое в его взаимосвязях со средой на уровнях организма, популяции, вида, биоценоза и экосистем и все больше связывалась с задачами охраны природы.

Пятый этап – развитие глобальной экологии и антропоэкологии. Это современный период, начавшийся с 60-х годов XX столетия. Особое внимание уделяется антропоэкологии. Задачами антропоэкологии являются изучение закономерностей взаимодействия популяций людей с факторами окружающей среды: закономерностей развития народонаселения, сохранения и развития здоровья, совершенствования физических и психических возможностей человека. Это позволяет изучать общие, фундаментальные закономерности сохранения и развития здоровья популяций людей с учетом специфики всех климато-географических и социально-производственных условий.

Вклад белорусских ученых в развитии экологии определяется изучением вопросов антропоэкологии (Савицкий Б.П., Сержанин Н.К., Радкевич В.А.), экологии растений (Якушев Р.Л., Крот В.А., Сидорович Л.Г.) и гидроэкологии (Сущеня С.А., Комлюк Г.Л.) в Республике.

18.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, ИЗУЧАЕМЫЕ ЭКОЛОГИЕЙ

Наиболее тесные взаимоотношения складываются между организмами, населяющими определенный участок среды обитания с однородными условиями существования. Такие участки (однородный

участок степи, леса, озеро и т.п.) получили название *биотопов* (греч. bios – жизнь, topos – место). Исторически сложившееся сообщество организмов, населяющих биотоп, получило название *биоценоза* (греч. bios – жизнь, koinos – общий). В состав биоценоза могут входить сотни и тысячи видов, но большинство из них обычно играет незначительную роль, и лишь один или несколько видов являются основными регулирующими факторами. В наземных биоценозах такими видами являются растения. Исходя из единства компонентов биоценоза и их абиотического окружения, А.Г. Тэнсли в 1935 г. предложил термин «экосистема».

Экосистема – любое единство, включающее все организмы на данном участке и взаимодействующие с физической средой таким образом, что поток энергии создает четко определенную трофическую структуру, видовое разнообразие и круговорот веществ (Одум Ю., 1975). Экосистемы не имеют определенного объема и могут охватывать пространства разной протяженности – от капли или аквариума до океана или всей поверхности планеты. Для удобства описания в экосистеме выделяют следующие компоненты:

1) абиотические (неорганические) вещества, включающиеся в круговорот;

2) органические соединения (белки, углеводы, липиды, гуминовые вещества и т.д.), связывающие биотическую и абиотическую части;

3) климатический режим (температура и другие физические факторы);

4) продуценты – автотрофные организмы, главным образом зеленые растения, которые способны создавать пищу из простых неорганических веществ;

5) макроконсументы или фаготрофы – гетеротрофные организмы, главным образом животные, которые поедают другие организмы или частицы органического вещества;

6) микроконсументы, сапрофиты или осмотрофы – гетеротрофные организмы, преимущественно бактерии и грибы, которые разрушают сложные соединения мертвой протоплазмы, поглощают некоторые продукты разложения и высвобождают неорганические питательные вещества, пригодные для использования продуцентами, а также органические вещества, способные служить источниками энергии, ингибиторами или стимуляторами для других биотических компонентов экосистемы. Продуценты, макро- и микроконсументы составляют *биомассу* (живой вес) экосистемы.

Географическое распространение экосистем, занимающих обширные пространства, хорошо коррелируют с климатическими и почвенными зонами. Ту или иную экосистему распознают по соответствующему зрелому растительному сообществу, название которого часто служит и названием экосистемы в целом. Наиболее яркую картину смены экосистем можно наблюдать при перелете на самолете от одного полюса к другому. Основные экосистемы мира: тундра, тайга, листопадные леса, тропики, степь, пустыня, горы, океаны и т.д. При рассмотрении экосистемы нельзя забывать, что возбудители болезни, ее доноры, переносчики и реципиенты являются сочленами экосистемы определенного географического ландшафта, например, тайги, степи, пустыни и др. Таким отношениям отвечают очаги трансмиссивных болезней, которые возникли в процессе эволюции и существуют ныне без всякого отношения к человеку.

Приуроченные к определенному участку земной поверхности биоценоз и биотоп, образуют биогеоценоз . *Биогеоценоз (био + греч. geo – земля, koinos – общий) – относительно пространственная, ограниченная, внутренне однородная природная система функционально взаимосвязанных живых организмов и окружающей их абиотической среды, характеризующаяся определенным энергетическим состоянием, типом и скоростью обмена веществом и информацией (Сукачев В.Н., 1940).* Главным компонентом биогеоценоза служит биоценоз. Биоценозы отличаются по видовому составу. Важнейшей их характеристикой является постоянное взаимодействие популяций организмов друг с другом. Экологические влияния отдельной популяции распространяются в биоценозе во всех направлениях, но по мере прохождения последовательных звеньев в цепи взаимодействия интенсивность влияния ослабевает. Показателями структуры и функционирования биоценозов служат их видовой состав, число трофических уровней, первичная продуктивность, интенсивность потока энергии и круговоротов веществ.

Наиболее устойчивыми являются биогеоценозы, для которых характерно большое видовое разнообразие, наличие неспециализированных видов, слабая степень отграниченности от соседних экологических систем и большая биомасса.

Биосфера или экосфера (греч. bios – жизнь, sphera – шар) – самая крупная и наиболее близкая к идеалу «самообеспечения» биологическая система. Она включает все живые организмы Земли, находящиеся во взаимодействии с физической средой Земли, в результате чего эта система, через которую проходит энергия Солнца, поддержива-

ется в состоянии устойчивого равновесия. Понятие «биосфера» ввел в науку австрийский геолог Э. Зюсс (1875), подразумевая под ней одну из оболочек Земли.

Дальнейшая разработка теоретической концепции биосферы тесно связана с исследованиями В.И. Вернадского, который впервые употребил этот термин в 1911 г. Биосфера, по В.И. Вернадскому, включает четыре основные компонента:

– *живое вещество* – совокупность живых организмов;

– *биогенное вещество*, создаваемое и перерабатываемое организмами (газы атмосферы, каменный уголь, битумы, известь и т.п.);

– *биокосное вещество* – результат совместной деятельности организмов и абиогенных процессов (вода, почва, кора выветривания);

– *косное вещество*, образующееся без участия организмов (продукты тектонической деятельности, метеориты, пр.).

Термины «живое вещество», «косное вещество», применявшиеся В.И. Вернадским, нельзя считать удачными. В них отражены первоначальные представления их автора о принципиальном развитии живого, способного к эволюции, и косного, чуждого развитию. Поэтому сейчас пользуются выражениями: совокупность организмов, живой покров Земли, пленка жизни, биомасса Земли. Вместо термина «косное вещество» говорят о минеральных элементах, неорганическом веществе, абиогенном веществе. Верхняя граница биосферы, по В.И. Вернадскому, проходит на высоте 15-20 км, охватывая всю тропосферу и нижнюю часть стратосферы. Снизу биосфера ограничена органическими отложениями: на дне океанов (порой до глубины свыше 10 км) и глубиной проникновения в недра Земли организмов и воды в жидком состоянии. Бактерии, например, обнаружены при бурении в дельте Миссисипи на глубине, превышающей 7,5 км.

В настоящее время *биосферой называют область распространения жизни на Земле.* Она включает совокупность всех организмов и их остатков, а также части литосферы, гидросферы и атмосферы, как населенные ныне живыми организмами, так и преобразованные их прошлой деятельностью.

В истории эволюции биосферы выделяют шесть этапов. *Первый этап* – развитие жизни в водной среде, приведшее в ходе эволюции к появлению растений и животных. *Второй этап* – формирование организма как характерной живой среды жизни паразитов и симбионтов у обитателей воды. *Третий этап* – выход организмов на сушу и формирование воздушной и биокосной (почва с ее педобионтами) сред. *Четвертый этап* – появление живорождения,

что сделало организм как среду жизни не только межвидовым, но и внутривидовым явлением. *Пятый этап* – появление человека и формирование человеческого общества. *Шестой этап* – переход биосферы в ноосферу, т.е. среду разума, к чему стремится человечество.

18.3. АНТРОПОЭКОЛОГИЯ, ЕЕ ЗАДАЧИ

Изучение сущности современной научно-технической революции и ее воздействия на окружающую среду расширило содержание понятия «экология» и ввело в научный обиход термины «экология человека» и «экология общества». Такой подход приводит не только к констатации объективного процесса «экологизации» современных естественных наук, но позволяет определить методологически обоснованные пути экологизации различных наук и их взаимосвязь с традиционными научными направлениями.

Экология человека – наука, изучающая общие закономерности взаимодействия общества и окружающей среды, а также практические проблемы ее охраны. По мнению академика И.П. Герасимова, биологический компонент в понятии «экология человека» должен рассматриваться лишь в связи с социальными факторами.

Предметом экологии человека является изучение закономерностей взаимодействия популяций людей с факторами окружающей среды, закономерностей развития народонаселения, сохранения и развития здоровья, совершенствования физических и психических возможностей вида Homo Sapiens. Такой подход создает возможность для изучения наиболее общих, фундаментальных закономерностей сохранения и развития здоровья популяций людей с учетом специфики всех климато-географических и социально-производственных условий. Экология человека изучает закономерности существования и развития антропоэкологических систем, представляющих сообщества людей, находящиеся в динамической взаимосвязи со средой и удовлетворяющие, благодаря этому, свои потребности.

Сообщества людей различаются по способу производства материальных ценностей и структуре социально-экономических отношений. В процессе существования атропоэкологических систем взаимодействие людей и природной среды осуществляется в двух направлениях. *Во-первых*, происходят изменения биологических и социальных показателей отдельных индивидуумов и общества в целом, направленные на удовлетворение требований, предъявляемых человеку средой. *Во-вторых*, осуществляется перестройка самой

среды для удовлетворения требований человека. Общим результатом биологических и социальных процессов в антропоэкологических системах служит индивидуальная и групповая приспособленность человеческих сообществ к жизни в средах обитания, различающихся по природным условиям, формам хозяйствования и культуры. В результате такой приспособленности человек адаптируется к условиям жизни не только физиологически, но и экологически, технически, эмоционально.

Выделяют три уровня взаимодействия человека с окружающей средой – *индивидуальный, групповой и глобальный*. Индивидуальный уровень характеризует взаимодействие каждого человека с окружающей средой. На групповом уровне изучается взаимодействие популяций людей с окружающей средой, а на глобальном – всего человечества. К примерам глобального взаимодействия человека с окружающей средой можно отнести истончение озонового слоя, уменьшения невосполнимых природных ресурсов, загрязнение мирового океана, рост народонаселения и др.

Человек, выделившись из животного мира, сразу же начал активно воздействовать на окружающую среду, что в конечном итоге обусловило формирование экосистем под влиянием деятельности человека. Такими антропогенными экосистемами можно считать агроценозы и города как среду обитания людей (урбоценозы).

Агроценозы (греч. agros – поле + биоценоз) – совокупность организмов, обитающих на землях сельскохозяйственного пользования, занятых посевами или посадками культурных растений. В естественных биоценозах сложный растительный компонент, включающий множество видов, слагается исторически, тогда как в агроценозах растительный покров создается человеком. Обычно он представлен одним видом или даже сортом культивируемого растения и сопутствующими сорными видами. Человек, создавая возделываемому виду условия произрастания, подавляет другие виды. Смена растительного покрова в агроценозе происходит по воле человека. Интенсивная хозяйственная деятельность человека ведет к замене естественных биоценозов на агробиоценозы, которые становятся все более важными регуляторами газового режима атмосферы.

Город как антропогенная экологическая система отличается от природных экологических систем следующими особенностями:

– более интенсивным метаболизмом на единицу площади за счет использования энергии горючих материалов и электричества;

– вовлечением в миграцию веществ (металлов, пластмасс и т.д.) не

столько в пределах системы, сколько на входе и выходе из нее;

– более мощным потоком отходов, многие из которых вообще не реутилизируются и являются более токсичными, чем естественное сырье, из которого они были получены.

Без постоянных поступлений пищи, строительных материалов, горючего, электричества и воды город прекратил бы свое существование. Площадь суши, занятая в настоящее время городами, не превышает 5% площади Земли. Однако воздействие городов на окружающую среду огромно. Город может влиять на окружающие его биогеоценозы не только как потребитель кислорода и органического вещества, но и как мощный загрязнитель. Город сам не производит продуктов питания, не обогащает воздух кислородом, почти не возвращает воду и неорганические материалы в круговорот веществ. Поэтому город не может считаться экологической системой. Для того чтобы рассматривать город как биоценоз, необходимо расширить его границы с учетом тех сред, которые определяют его жизнеобеспечение.

Условия жизни в городах своеобразны. Здесь легче решаются проблемы трудоустройства, снабжения продуктами питания, медицинского обслуживания. В то же время в городах наиболее выражены преобразования человеком природной среды. Выбросы промышленных предприятий приводят к повышению облачности, теплообмена, образованию тумана, формированию смогов. В летний период температура воздуха резко повышается и смертность среди населения, страдающего хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, возрастает. Негативно влияет на человека высокая плотность населения, загрязнение почвы, воды и воздуха. Для города характерна низкая рождаемость, а рост населения происходит, в основном, за счет притока людей из сельской местности.

18.3.1. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ И АДАПТИВНЫЕ ТИПЫ ЧЕЛОВЕКА

Люди живут на Земле в различных условиях окружающей среды, что связано с различием (часто резким) биогеографических характеристик разных регионов. Люди отличаются друг от друга в самых разных аспектах (по соотношению размеров частей тела, по многим биохимическим и физиологическим признакам), т.е. можно говорить о биологической изменчивости человека. Подразделе-ние людей на монголоидов, европеоидов, негроидов и т.д., несомненно, выражает некоторые реально существующие особенности изменчивости человека, но выражает их весьма несовершенно и таит в себе источник ошибок. Само перечисление расово-диагностических при-

знаков маскирует тот факт, что все популяции изменчивы. Границы изменчивости таких количественных признаков как рост, цвет кожи, волос, для которых характерно непрерывное распределение в разных популяциях, часто перекрываются. Говоря о различиях людей, термин «раса» часто используют неправильно, смешивая биологические и культурные различия («германская» раса). Такие неверные концепции легко приводят к расистским доктринам. Поэтому, рассматривая биологическую изменчивость людей, правильнее будет говорить о биологической изменчивости человеческих популяций, проживающих в различных биогеографических средах.

Биологическая изменчивость у человека касается различных антропометрических показателей: длина тела, рук, ширина плеч, размеры мозговой коробки и т.д. Наследование антропометрических признаков зависит от многих генов. Доказано, что индивидуальные различия в росте действительно обусловлены генетически. Однако, существуют значительные трудности и интерпретации этих корреляций для человеческих популяций.

Так, многочисленные данные указывают, что средний рост взрослого человека за XX-е столетие в экономически развитых странах значительно увеличился. Эти различия в большей мере связаны с условиями среды (питанием), чем с этническим расслоением или дифференциальной миграцией.

Для человека характерна выраженная биологическая изменчивость дерматоглифических узоров на пальцах и ладони (см. §10.1.5). Установлены различия дерматоглифических узоров в разных популяциях. Например, у бушменов часто встречаются дуги, и интенсивность узора низка, тогда как у китайцев и у американских индейцев распространены завитки и высокая интенсивность узора. Установлено, что у европейцев и большинства негроидов чаще встречаются петли, а у монголоидов – завитки. Большую часть узоров на пальцах руки можно отнести к одному из трех типов – «дуги», «петли» и «завитки», хотя имеется выраженное их разнообразие. Дерматоглифические узоры находятся под генным контролем, но до сих пор не предложено простой схемы наследования.

Для человеческих популяций характерна выраженная биохимическая изменчивость, которая строго подчиняется генетическим закономерностям. Это касается различных аномальных гемоглобинов, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других ферментов, наследования групп крови по системе AB0, Rh-фактору и др.

Зональный характер географической изменчивости многих жизненно важных морфологических и функциональных признаков

человека свидетельствует о существовании экологической изменчивости людей. Изменчивость проявляется не только в физиологических признаках, но и в чертах строения тела, что подтверждает длительную историю формирования адаптивных типов людей.

Адаптивный тип – норма биологической реакции человека на условия окружающей среды, обеспечивающая состояние относительного равновесия популяции со средой и выражающаяся в комплексе морфофизиологических особенностей популяции (Алексеева Т.И., 1989). Он проявляется комплексом морфофункциональных, биохимических, иммунологических признаков, обусловливающих лучшую биологическую приспособленность человека к среде обитания. Адаптивные признаки не зависят от расовой или этнической принадлежности популяции. Согласно данным Т.И. Алексеевой выделяют следующие основные адаптивные типы людей: арктический, тропический, зоны умеренного климата, высокогорный, пустынь и другие.

Арктический тип формировался, преимущественно, под влиянием холодного климата и животной пищи. Для людей этого типа характерны увеличение теплопродукции, относительно сильное развитие костно-мышечной системы, большие размеры грудной клетки, высокий уровень гемоглобина, повышенное содержание минеральных веществ в костях, высокое содержание в крови белков, холестерина, повышенная способность окислять жиры. Артериальное давление ниже по сравнению с популяциями умеренной зоны.

Тропический тип формировался под влиянием жаркого и влажного климата, низкого содержания животного белка в пище. Для людей этого типа характерно наличие определенных соматических признаков. Здесь проживают самые высокорослые и самые низкорослые племена. Для негроидов характерны удлиненная форма тела, сниженная мышечная масса, уменьшенная масса тела при увеличении длины конечностей, уменьшении окружности грудной клетки. Типичны более интенсивное потоотделение, показатели основного обмена и синтеза жиров, снижена в крови концентрация холестерина. Артериальное давление повышено. Понижение уровня метаболизма за счет уменьшения массы тела. Понижение концентрации АТФ.

Адаптивный тип зоны умеренного климата занимает промежуточное положение между представителями арктического и тропического типов. Установить экологические факторы, определившие формирование этого типа, затруднено, так как большая часть населения проживает в городах.

Адаптивный тип высокогорий сформировался под влиянием гипоксии. Для этого типа характерны повышенный уровень основного обмена, относительное удлинение костей скелета, расширение грудной клетки, повышение кислородной емкости крови за счет увеличения количества эритроцитов, содержания гемоглобина и относительной легкости его перехода в оксигемоглобин. Артериальное давление понижено.

Адаптивный тип пустынь характеризуется пониженным основным обменом, повышенным уровнем гемоглобина, что является следствием дегидратации и изменения концентрации крови в условиях пустыни. Для населения внетропических пустынь свойствен низкий уровень минерализации скелета.

Наличие адаптивных типов свидетельствует о значительной экологической изменчивости человека, которая является, вероятно, следствием расселения людей по земному шару.

18.3.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ К УСЛОВИЯМ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Адаптация есть, несомненно, одно из фундаментальных качеств живой материи. Она присуща всем известным формам жизни. Видимо, не случайно, понятие «норма здоровья» определяется «как оптимальное состояние живой системы, при котором обеспечивается максимальная адаптивность». Свойство адаптации живой системы, по существу, является мерой индивидуального здоровья особи. Механизмы адаптации биологической системы к адекватным условиям среды есть результат длительной эволюции и онтогенеза. Адекватными необходимо считать такие условия внешней среды, которые соответствуют гено-фенотипическим свойствам организма в данный момент его существования, а неадекватными – не соответствующие гено-фенотипическим свойствам организма как биосистемы. Жизнедеятельность организма в неадекватных условиях среды требует дополнительных механизмов адаптации. Если оценивать жизнедеятельность организма относительно внешних условий, то можно выделить следующие качественно различные состояния: физиологическое; состояние напряжения; адаптация; патологическое (рис. 18.1). Феномен адаптации может быть отнесен к относительно самостоятельной категории биологических явлений, являющийся результатом эволюционно-исторического развития.

Для каждой среды обитания, где живет человек, характерен свой

климатический режим. Эффективная адаптация человеческого организма к климату необходима для обеспечения состояния комфорта, выполнения физической работы без повышенной утомляемости, выполнения различных видов квалифицированной работы, требующей высокого внимания и для обеспечения нормальных условий роста и развития. Эффективность адаптации организма зависит от степени нарушения гомойотермии. Немедленная физиологическая реакция на перегрев – увеличение отдачи тепла организмом. Она осуществляется через систему кровообращения и путем потоотделения. Хотя общее число потовых желез у людей разных популяций неодинаково, нет данных о сколько-нибудь существенных различиях между разными расовыми группами.

С точки зрения адаптации к климату имеют значение различия в характере телосложения между разными популяциями. При переходе от умеренного к жаркому климату отношение массы тела к площади его поверхности уменьшается (табл. 18.1).

Таблица 18.1. **Отношение массы тела (кг) к площади поверхности ($м^2$) у людей разных популяций (по Дж. Уайнер, 1979).**

Французы	38
Албанцы	37
Арабы	36
Сомалийцы	35
Мексиканцы	35
Жители Андаманских о-вов	32

В таблице 18.2 приведены некоторые параметры адаптаций жителей Азии и Европы, находящихся в одинаковых условиях жаркого климата.

При сопоставлении параметров адаптации жителей Азии и Европы, находящихся в одинаковых условиях жаркого климата, можно констатировать, что выделение пота у коренного населения меньше, чем у акклиматизированных европейцев, чему благоприятствует меньшая масса и меньшая площадь поверхности тела. При одинаковом расходе энергии на килограмм массы в течение одного часа (4 кало-

рии), количество тепла, выделяемого на единицу поверхности тела путем конвекции, а также испарения, в рассматриваемых группах существенно различается, а именно, в азиатской группе оно значительно меньше, чем в европейской.

Таблица 18.2. **Биологические параметры жителей Азии и Европы, находящихся в одинаковых условиях жаркого климата (по Дж. Уайнер, 1979).**

Параметры	Группы	
	Азиатская	Европейская
Масса, кг	55	80
Площадь поверхности тела, $м^2$	1,6	2,0
Расход кал/час на 1 кг	4	4
Количество выделяемого тепла, кДж/$м^2$/ч	137	160
Потеря тепла путем испарения, кДж/$м^2$/ч	165	195
Количество пота, г/ч	440	650

При попадании человека в экстремальные условия процесс его адаптации будет зависеть от индивидуальных свойств конституции. Разные конституционные типы людей неодинаково реагируют на внешние воздействия в течение первых лет адаптивного процесса. Так, при анализе популяции строителей БАМа, приехавших из европейской части СССР, по способности к адаптации были выделены с учетом их генетических характеристик три типа: стайеры, спринтеры и миксты (рис. 18.2). *Стайеры* оказались слабо приспособленными к выдерживанию мощных кратковременных нагрузок. Однако после относительно короткой перестройки они были способны переносить длительные воздействия экологических факторов в неадекватных условиях. *Спринтеры* способны проявлять мощные физиологические реакции в ответ на сильные, но непродолжительные воздействия экстремальных экологических условий. Длительное действие неблагоприятных факторов переносится спринтерами плохо. Промежуточный вариант – *миксты* проявляют средние адаптацион-

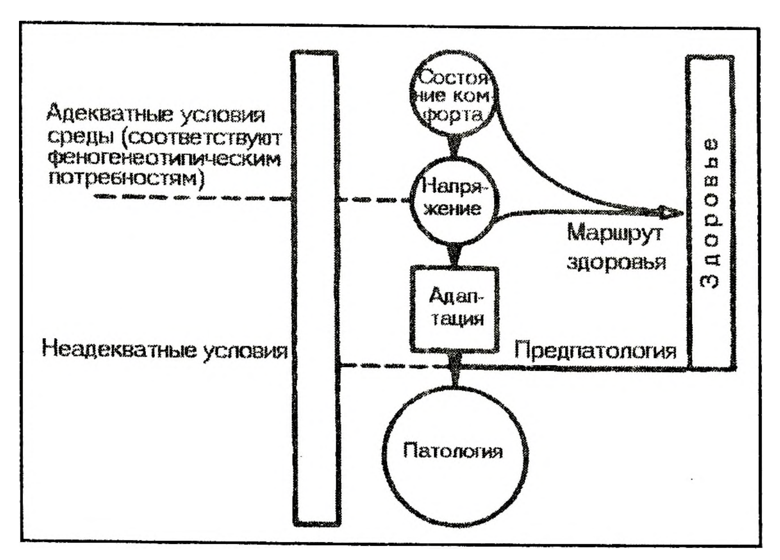


Рис. 18 .1. Возможные состояния биосистемы (по В.П. Казначееву, 1980).

ные способности.

Среди жителей Новосибирска, по данным В.П. Казначеева (1980), спринтеры составили 22%, стайеры – 12% и миксты – 66%. Среди строителей БАМа в течение первого года с момента переселения на долю спринтеров приходилось 32%, стайеров – 25% и микстов – 43%. В конце второго года жизни на БАМе количество спринтеров составило 17,6%, стайеров – 53% и микстов – 29,4%. Это можно объяснить тем, что большая часть людей, генетическая конституция которых не соответствует стайерам, покинула экстремальную зону. В результате среди оставшихся большую половину составили стайеры. В третьем периоде (спустя 3-10-15 лет) сохраняется относительно стабильное состояние. Отмечается постепенное истощение резервных возможностей организма и заканчивается проявлением и обострением хронических заболеваний, более ранним старением.

В отличие от животного мира, человек в значительной мере лишенный факторов естественного отбора, вошел в социальную эволюцию, вероятно, генетически недостаточно адаптированным к длительным, хроническим неадекватным воздействиям среды.

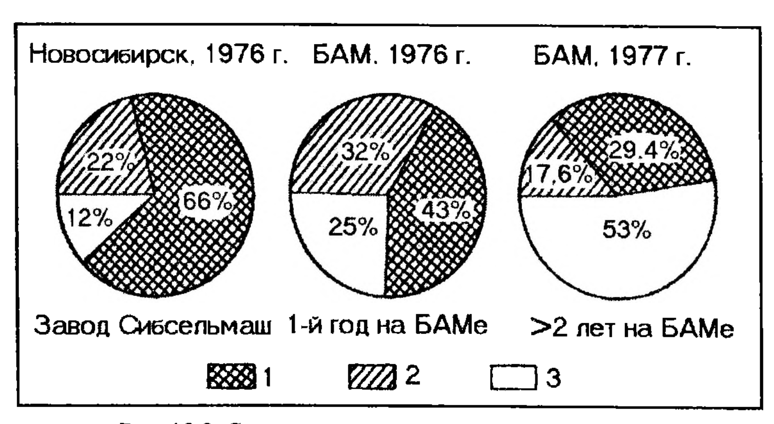


Рис. 18.2. Структура популяции строителей БАМа:
1 - «микст»; 2 - «спринтер»; 3 - «стайер» (по В.П. Казначееву, 1980).

Последние в большей мере присущи, к сожалению, современному укладу жизни. В этом, возможно, состоит одна из важных причин нарастания хронических воспалительных процессов у людей в настоящее время. Существует и второй не менее важный фактор, определяющий рост хронических патологических процессов у людей. Человек, болеющий кратковременно или длительно, получает специальное лечение, питание, чем имитирует любые ритмологические ситуации в организме. Однако выход из болезней без сохранения естественного биоритма является одним из факторов, обеспечивающих переход острого заболевания в хроническое.

Для человека решающее значение все больше приобретают социальные механизмы адаптации. Через организацию условий своей жизни человек начинает управлять биологическими, физиологическими механизмами адаптации. Изучение процессов адаптации у человека является основой для разработки научной теории всеобщей диспансеризации населения страны. Адаптации людей носят, в основном, опосредованный характер и свидетельствуют о наличии различных уровней экологических связей людей. Мы можем говорить, во-первых, об индивидуальном уровне, возникающем на протяжении всей жизни человека, во-вторых, о групповом (популяционном), возникающем в процессе формирования популяции, и в-третьих, о

глобальном уровне экологических связей вида, который наследственно закреплен.

Для выживания в экстремальных условиях человек создает искусственные экосистемы жизнеобеспечения (космический корабль, водолазный костюм, костюм для выхода в открытый космос). Искусственные экосистемы в природе существуют благодаря деятельности человека (агроценозы, плотина в Невской губе и др.). Возможно, лучший способ представить себе искусственную экосистему – это задуматься о космическом путешествии. Человек, покидая биосферу, должен взять с собой четко ограниченную, закрытую среду, которая обеспечила бы все его жизненные потребности, используя свет в качестве источника энергии. В такой экосистеме должна участвовать биологическая регенерация. Пока же на всех космических кораблях используются экосистемы открытого типа. Все необходимые для жизни вещества (вода, пища, кислород) в них берутся на борт корабля. Для космических кораблей предложено несколько типов частично или полностью замкнутых систем с регенерацией за счет фотосинтеза водорослей, бактериального хемосинтеза, механической хеморегенерации, многовидовых экосистем со многими трофическими уровнями. Вероятно, для длительного исследования космоса будет пригодна многовидовая экосистема.

18.3.3. ЗДОРОВЬЕ КАК КАТЕГОРИЯ АНТРОПОЭКОЛОГИИ

Все биологические и социальные аспекты адаптации человека направлены на сохранение здоровья как индивида (отдельного человека), так и здоровья популяции, которые относятся к разным уровням организации общества.

Определение здоровья индивида впервые было дано в Уставе Всемирной Организации Здравоохранения: «Здоровье является состоянием полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» (Женева, 1968, с. 5).

Более полное определение здоровья было сделано профессором Б.Д. Петраковым (1971). По его мнению, «здоровье представляет собой состояние полного социального, биогенетического, психофизиологического и физического благополучия, при котором систем организма человека динамически взаимно уравновешены с социальной и природной средой, отсутствуют болезненные состояния, физические дефекты и заболевания».

В.П. Казначеевым (1980) были даны одновременно определения понятий «здоровье индивида» и «здоровье популяции», в которых

отражены не только социальные, психофизиологические, биогенетические критерии, но и продолжительность активной жизни индивида и преемственность между поколениями.

Здоровья индивида – процесс сохранения и развития психических, физических и биологических его функций, его оптимальной трудоспособности и социальной активности при максимальной продолжительности (активной) жизни.

Здоровье популяции – процесс социально-исторического развития психофизиологической и биологической жизнедеятельности населения, преемственности поколений при все возрастающих темпах общественного производства, совершенствования условий популяции при освоении новых территорий.

Жизнь особи, как и популяции, в окружающей среде является процессом выработки адаптаций. Здоровье это не отсутствие болезней, а физическая, социальная, психологическая гармония человека, доброжелательные, спокойные отношения с людьми, с природой и самим собой. Современная медицина, декларируя одну цель – здоровье, фактически занимается лечением болезни. Но излечение болезней приносит здоровье далеко не всегда. В организме человека остаются следовые реакции от перенесенного заболевания, самого лечения. С позиций антропоэкологии необходимо заниматься сохранением здоровья не больных людей, а здоровых, чем медицина не занимается. Для решения этих вопросов И.П. Брехманом в 1980 г. была предложена новая медицинская наука – *валеология (лат. valeo – здравствовать, быть здоровым), которая развивает основы сохранения здоровья здорового человека.* Среди главных факторов здоровья считаются рациональный образ жизни, ликвидация вредных привычек, движение, физиологически сбалансированное питание.

18.3.4. АНТРОПОЦЕНОЛОГИЯ

Антропоценология – раздел экологии человека, изучающий взаимоотношения сообществ людей с окружающей средой. Целью антропоценологии является разработка рекомендаций о рациональном использовании природных ресурсов, рекомендаций по применению минеральных удобрений, заменой пестицидов биологическими методами борьбы с паразитами растений и животных.

Человечество всегда было прочно связано с биосферой, поскольку она является средой обитания. Только благодаря биосфере возможно существование человека. Пищу, воздух, воду, одежду – все, что необходимо для жизни, человек черпает из биосферы.

Следовательно, чем больше человек использует ресурсы природы, тем более зависит от нее.

Природные ресурсы – все источники минерального сырья, энергии, растительный и животный мир, которые использует человек для обеспечения своей жизнедеятельности. Природные ресурсы делят на невосполнимые и восполнимые (биологические).

К невосполнимым природным ресурсам относится почти все минеральное сырье. Известно, что минералы образуются в земной коре за миллионы лет, а вырабатываются месторождения полезных ископаемых за считанные десятилетия. Соотношение скоростей формирования и разрушения месторождений примерно такие же, как при тлении и вспышке. Минеральные богатства, сосредоточенные в земной коре, по некоторым видам сырья уже сейчас находятся на грани полного истощения. В дальнейшем, при постоянном росте потребления, сокровищница недр будет все более скудеть. Большую часть месторождений минерального сырья можно исчерпать за один-два века. Чтобы пополнить эти потери в естественных условиях потребуются десятки миллионов лет.

К восполнимым ресурсам относятся микроорганизмы, растительный и животный мир. Растения, производящие органическое вещество, по существу, являются первоосновой создания биосферы Земли и изначальным источником удовлетворения физиологических, пищевых потребностей человека. В процессе фотосинтеза поддерживается нормальный для дыхания состав воздуха. Естественное растительное сырье используется во многих отраслях промышленности и в сельскохозяйственном производстве.

Покрытая лесом поверхность земли участвует в обеспечении борьбы с водной и ветровой эрозией почвы, охране посевов и садов от губительного действия суховеев, регулировании водного баланса, создании зон отдыха для населения. По данным продовольственной и сельскохозяйственной организации ФАО при ООН около 26 млн. км^2 лугов и пастбищ (примерно 18,6% территории Земли) дают корм домашним животным. Множество видов растений используется в качестве лекарственных, пищевых и ароматических средств. Ежегодно в мире заготавливается свыше 1,5 млрд м^3 древесины, которая широко применяется в производстве бумаги, красок, одежды, спиртов, сахаров, лекарств и т.д.

За всю свою историю человечество интенсивно вырубало леса. В настоящее время площади лесов в Европе стабилизировались, но ведется вырубка в Африке, Южной Америке. В ряде районов идет смена пород: вырубаются кедр, бук, сосна, ель, а их место занимают

менее ценные породы.

Животные составляют неотъемлемую часть каждого природного комплекса. Пресноводные и морские животные имеют важное значение как источник белковой продукции. Ежегодно уловы рыбы, ракообразных, моллюсков в мире превышают 40 млн. т, охота дает примерно 1 млн. т мяса в год.

Многие виды животных стерты с лица Земли. Создание Красной книги фактически констатирует факт уничтожения или нахождения под угрозой исчезновения растений и животных. Поэтому актуальное значение приобретают вопросы сохранения, восстановления и рационального использования биологических ресурсов.

Антропоценология направлена на решение задач, связанных с мерами индивидуальной защиты человека при работе с токсическими, ядовитыми веществами. Эта проблема резко обострилась после интенсивного применения препарата ДДТ для борьбы с малярийными комарами. В результате стало очевидным, что среди насекомых имеются резистентные к препарату популяции, а сам препарат ДДТ настолько распространился по земному шару, что был обнаружен даже в печени пингвинов в Антарктиде. На передний план были поставлены задачи разработки биологических способов борьбы с окрыленными насекомыми.

Остается актуальной задача защиты человека при работе с радиоактивными изотопами, при сборе и хранении радиоактивных изотопов, при дезактивации загрязненной местности. Эта проблема резко обострилась после аварии на Чернобыльской атомной станции. В результате встала задача не только защиты населения от радионуклидов и сохранения здоровья человека, особенно подрастающего поколения, но и дезактивации сельскохозяйственных угодий, населенных пунктов.

Дезактивационные мероприятия на территориях, подвергшихся радиационному загрязнению, проводятся в том случае, если они приведут к снижению уровней загрязнения до установленных пределов. Эти работы следует проводить в комплексе с другими защитными мерами с целью снижения уровня загрязненности и обусловленной им дозы облучения населения. Решение о проведении дезактивационных работ должно приниматься на основе сопоставления предполагаемых затрат с ожидаемой пользой. Дезактивация должна проводиться специализированными государственными предприятиями на основании проектно-сметной документации и сопровождаться работами по благоустройству территорий.

Антропоценология должна направлять свои усилия на развитие экологического сознания и мышления у населения. В этом разрезе приобретает первостепенное значение широкая просветительская работа всех средств массовой информации – радио, телевидения, печати. Большой вклад в дело формирования экологического сознания и мышления должны внести работники просвещения, преподаватели средних, специальных и высших учебных заведений. Особая ответственность возлагается на медицинских работников, которые должны владеть всей доступной информацией по экологической ситуации для грамотного оказания специализированной врачебной помощи. Необходимо обучить население мерам безопасного проживания на загрязненных радиацией территориях. Радиационная грамотность в семью должна внедряться через школу, радиоэкологическое образование детей.

ГЛАВА XIX. РАДИАЦИОННАЯ ЭКОЛОГИЯ

Радиоэкология – раздел экологии, изучающий отношение отдельных экосистем, популяций, сообществ и организмов к воздействию ионизирующего излучения, характерного для среды обитания.

Радиационная экология направлена на решение двух основных задач: изучение воздействия излучения на особей, популяции, сообщества и экосистемы; выяснение судьбы радиоактивных веществ, попавших в окружающую среду и механизмов, посредством которых экосистемы и популяции регулируют распространение радиоактивности. Радиационная экология тесно связана с наукой радиобиологией, изучающей действие ионизирующего излучения на клетки, ткани, организмы и разрабатывающей методы защиты от радиации.

Для оценки воздействия радиации применяют строго определенные понятия.

Единица радиоактивности радионуклида – количество радиоактивных распадов за секунду – беккерель (Бк). Например, если радиоактивность образца равна 100 Бк, это значит, что в нем в каждую секунду происходит 100 распадов радионуклида. Старая единица радиоактивности – Кюри (Ки). 1 Ки = $3{,}7 \times 10^{10}$ Бк.

Экспозиционная доза – поле радиации вокруг объекта. Она равна одному кулону электрического заряда в одном кг облучаемого воздуха (1 Кл/кг). Старая единица этой дозы – рентген (Р). 1 Кл/кг = 3876 Р.

Поглощенная доза – энергия излучения, переданная массе вещества. Она измеряется в греях (Гр). Один Гр соответствует поглощению одного джоуля энергии в одном кг вещества: 1 Гр = 1 Дж/кг. Старая единица поглощенной дозы 1 Рад (1 Гр = 100 рад).

Эквивалентная доза – доза для учета поражающего действия радиации на человеческий организм со своими коэффициентами качества излучения (К), которой служит зиверт (Зв). Она меньше поглощенной дозы в К раз: 1Зв = 1 Гр/К. Старая единица эквивалентной дозы – биологический эквивалент рентгена (бэр). 1 Зв = 100 бэр.

Единица уровня загрязненности местности – килобеккерель/м^2, прежняя единица – кюри/км^2. 1 Ки/км^2 = 37 кБк/м^2.

19.1. ХАРАКТЕРИСТИКА РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Естественный радиационный фон окружающей нас среды образован проникновением в биосферу космических излучений и рассеянными в природе радиоактивными элементами (уран, торий, радий и др.). Он очень мал и почти не меняется за последние миллионы лет существования нашей планеты, создавая в среднем поглощенную дозу в 2 х 10^{-3} Гр в год на человека.

Повышенный уровень радиации от ядерных взрывов обусловлен несколькими причинами:

- непосредственным g- и нейтронным излучением во время взрыва;

- наведенной радиоактивностью почвы, воды, материалов, жилищ, продуктов питания и т.д., особенно значительной при нейтронном облучении;

- излучением быстро выпадающих радионуклидов – продуктов деления с коротким периодом полураспада, образующихся при взрыве (так называемые местные радиоактивные осадки);

- излучением радионуклидов, заброшенных при взрыве в верхние слои атмосферы, распространяющихся по всему земному шару и выпадающих на его поверхность, в основном, в течение первых двух лет после взрыва;

- значительным ростом интенсивности солнечной радиации в коротковолновом ультрафиолетовом диапазоне спектра вследствие разрушения озона в верхних слоях атмосферы.

Наибольшую (в смысле масштаба воздействия) радиационную опасность для населения представляют быстро выпадающие радиоактивные осадки, состоящие как непосредственно из радионуклидов (стронций-90, цирконий-95, рутений-103, йод-131, цезий-137 и др.), так и

из частиц окружающих пород с высокой наведенной радиоактивностью, образовавшихся при взрыве.

19.2. ФАКТОРЫ ДЕГРАДАЦИИ ЭКОСИСТЕМ ПРИ ЯДЕРНОМ ВЗРЫВЕ

Радиационный шок. После ядерных ударов в течение двух суток дозы ионизирующей радиации (в основном g- излучение) в пораженных районах достигнут десятков и даже сотен грей, что приведет к гибели большинства млекопитающих и птиц, серьезному лучевому поражению деревьев хвойных пород. Считается, что интенсивность радиационного заражения местности в среднем, примерно, пропорциональна плотности населения.

Пожары. Возникшие при ударах по городам пожары неизбежно охватят и расположенные поблизости леса. Масса сгоревшего органического материала слабо зависит от сезона, погоды и типа растительности, а определяется главным образом ее количеством.

«Ядерная зима» и «ядерная ночь». Резкое падение освещенности и температуры в результате ядерного взрыва приведет к прекращению фотосинтеза, вымораживанию растительности на огромных территориях, гибели многих популяций животных.

Радиоактивное заражение почвы и поверхности вод суши. При ядерных взрывах в окружающую среду будет выброшено огромное количество радиоактивных веществ (в основном, короткоживущих изотопов), активность которых составит около 10^{15} Ки. Но уже через год станет преобладать радиоактивное заражение продуктами разрушения АЭС, предприятий атомной промышленности. А поскольку это, в основном, долгоживущие изотопы (C^{14}, Co^{60}, Sr^{90}, Cs^{137}, U^{235}), именно они на десятилетия определят картину радиоактивного заражения обширных территорий Евразии и Северной Америки. Естественно, что эти вещества будут постепенно смываться в реки и озера, заражая поверхностные воды суши, в том числе, и источники питьевой воды, а также накапливаться в растениях и животных, вовлекаясь в биохимические циклы.

Усиление ультрафиолетовой радиации. Когда закончится «ядерная ночь» и восстановится прозрачность атмосферы (примерно через год после конфликта), поток ультрафиолетового излучения из-за частичного разрушения слоя озона усилится, примерно, в 4 раза, что приведет к значительному угнетению иммунной системы живых организмов. Примерно в течение 2-3 лет будет резко подавлен фотосинтез.

19.3. ИЗМЕНЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ И АГРАРНЫХ ЭКОСИСТЕМ ПРИ РАДИОАКТИВНОМ ЗАГРЯЗНЕНИИ

В окружающей среде ввиду различной радиочувствительности одни виды будут уничтожены полностью, тогда как другие, более устойчивые, займут освободившуюся экологическую нишу. Это относится не только к животному, но и к растительному миру. Хвойные леса, как самые чувствительные представители растительного мира, в условиях такого радиоактивного загрязнения погибнут в первые же месяцы, что нанесет огромный дополнительный урон биосфере. Сельскохозяйственные растения погибнут из-за совместного действия двух факторов: радиации и повышенного содержания окислов азота, образующихся в атмосфере при взрывах.

Патогенные микроорганизмы в сотни и тысячи раз устойчивее к воздействию радиации, чем организм человека. При дозах, угнетающих иммунную систему человека и животных, патогенные микроорганизмы размножаются даже быстрее вследствие мутагенного действия радиации. Не исключено также появление новых, еще более опасных форм микроорганизмов. Рассматривая радиационную обстановку в местах конфликта и прилегающих к ним районах, следует иметь в виду, что слой озона, защищающий биосферу от жесткого ультрафиолетового излучения с длиной волны 260-300 нм, будет в значительной степени разрушен. При одновременном действии ультрафиолета и ионизирующих излучений также проявится эффект синергизма, в результате чего воздействие радиации и угнетение иммунитета многократно усилятся.

Около половины всех радионуклидов после взрывов окажутся в верхних слоях атмосферы и очень быстро (за несколько недель) распространятся над всем земным шаром. В последующие 1-2 года на земную поверхность будут выпадать радиоактивные осадки, создавая радиоактивную опасность для всех стран, как бы далеко они не находились от места конфликта.

Океан – самая консервативная экосистема биосферы. За счет своих грандиозных размеров и огромного запаса содержащегося в нем тепла он смягчает многие локальные колебания климатических и биогеохимических факторов. Наибольшее влияние на эту экосистему окажет падение освещенности во время «ядерной ночи», вследствие чего произойдет почти полное прекращение фотосинтеза. Охлаждение за время «ядерной зимы» даже поверхностного слоя океана окажется незначительным. Из-за подавления фотосинтеза заметно уменьшится количество фитопланктона, хотя полностью он не погибнет, так как не-

которые его виды успеют перейти в состояние покоя. На восстановление биологической продуктивности фитопланктона понадобится несколько лет, так что из-за отсутствия достаточного количества пищи исчезнут многие виды рыб. Наиболее уязвима шельфовая зона Мирового океана. После ударов по портовым городам, нефтехранилищам, нефтепроводам, скважинам, танкерам и т.д., много нефти (предположительно, около трети ее годовой добычи) выльется в море. Если учесть, что 1 т нефти растекается по поверхности воды пятном, площадь которого составляет свыше 12 км^2, то нефтяная пленка покроет примерно 40 млн. км^2, или свыше 10% общей площади морей и океанов.

Очевидно, что крупномасштабные пожары, резкое изменение климата и радиоактивное заражение огромных территорий вызовут массовую гибель многих представителей флоры и фауны и даже уничтожение некоторых видов животных и растений. В случае ядерного конфликта все эти события произойдут довольно быстро (за несколько месяцев). После войны появится еще один фактор – ускоренное вымирание и уменьшение видового разнообразия в биосфере. Уменьшение как количества экосистем, так и их видового разнообразия неизбежно послужат причиной заметного снижения устойчивости биосферы.

При анализе последствий ядерной войны для антропогенных экосистем необходимо учитывать разрушение промышленно-энергетического потенциала, обеспечивающего высокую продуктивность сельского хозяйства. Действие всех выше упомянутых радиационных факторов может привести к глобальному продовольственному кризису, а также резкому загрязнению продуктов питания радионуклидами. Так, в 1962 г. (последний год перед заключением договора о запрещении испытаний ядерного оружия в атмосфере, космосе и под водой) было проведено около 70 испытаний с общей мощностью взрывов примерно 200 Мт, которые происходили в районах, удаленных от населенных мест на тысячи километров. Тем не менее, уже через год во всем мире (имеются данные для Швеции, Дании, Великобритании, США, СССР, Японии, Индии и других стран) резко повысилось содержание стронция-90 и цезия-137 в продуктах питания. В течение одного-двух лет после испытаний содержание этих элементов в молоке, овощах и фруктах, зерновых продуктах, мясе увеличилось во много раз. Их концентрация в мышечной и костной тканях человека и животных возросла за один – два года в 4-8 раз, а в некоторых районах (также довольно далеко отстоящих от мест испытаний), в зависимости от состояния растительности и особен-

ностей питания населения – более чем в 100 раз. У детей в возрасте от 1 года до 9 лет содержание стронция-90 и цезия-137 оказалось в 7-9 раз выше, чем у взрослых. В случае же ядерного конфликта содержание радионуклидов в продуктах питания в организме человека возрастет во всех странах в 300-400 раз.

Радионуклиды цезия-137 (2-10%) и стронция 90 (50-80%) на сельхозугодьях Чернобыльской зоны находятся в легкодоступных растениям обменной и водорастворимой формах. В ближайшие 10 лет существенного самоочищения корнеобитаемого слоя почв за счет вертикальной миграции радионуклидов не предвидится. Поэтому целесообразны агрохимические меры, направленные на повышение плодородия почв и снижение подвижности радионуклидов.

19.4. ВЛИЯНИЕ РАДИОАКТИВНОГО ЗАРАЖЕНИЯ НА ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

По существующим оценкам непосредственно в ядерной войне могут погибнуть от 750 млн. до 1,1 млрд. и даже более человек (в основном в Северном полушарии). Еще более страшные последствия вызовут, по-видимому, климатические изменения – около 2 млрд. человек не перенесут «ядерную ночь» и «ядерную зиму», а также связанных с ними голода, болезней и ухудшения условий среды обитания.

Последствия ядерной войны для населения можно разделить на две категории. К первой относятся повышение уровня смертности, падение рождаемости, увеличение доли неполноценного потомства, рост риска раковых заболеваний и т.д., ко второй – распространение наследственных заболеваний. Для первой категории характерно ослабление последствий в ряду поколений, для второй – способность передаваться из поколения в поколение, не ослабляясь, а может быть даже и усиливаясь.

Основные проявления действия радиации после Чернобыльской катастрофы выразились в раннем появлении рака щитовидной железы, появлении рака в более молодом возрасте, нарушении работы щитовидной железы, росте сердечно-сосудистых и аллергических заболеваний, нарушении иммунной системы, в росте хронических заболеваний дыхательных путей.

Последствия облучения зависят от поглощенной дозы и радиочувствительности организмов. Радиочувствительность организмов измеряется 50%-ной летальной дозой ($ЛД_{50}$), вызывающей 50% гибель облученной популяции. В то время как многие вирусы, бактерии, насекомые могут переносить огромные дозы облучения, такие важные

для человека организмы, как рыбы, птицы, домашний скот, чрезвычайно радиочувствительны. Особенно трагично, что человек стоит в ряду наиболее чувствительных организмов.

Насколько несовершенны наши знания о приемлемо опасном уровне облучения, показывают изменение научных представлений о безопасной максимальной эквивалентной дозе для профессионалов. Так, в 1925 г. она была установлена в 1560 мЗв/год, в 1934 г. – 300 мЗв/год, в 1958 г. – 50 мЗв/год, в 1990 г. – 20 мЗв/год. За 65 лет ее предел уменьшился в 78 раз. Для населения дозовый предел также уменьшился с 15 мЗв/год в 1952 г. до 1 мЗв/год в 1990 г. Сейчас в национальных законодательствах по радиационной безопасности США, ФРГ, России установлен уровень вмешательства 0,3 мЗв/год, который определяется радиационной безопасностью детей (Нестеренко В.Б., 1997).

19.5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАДИАЦИОННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Биологические эффекты в результате радиоактивного загрязнения зависят от нескольких факторов, включающих пути поступления, органы накопления (отложения), природу эмиссии из загрязненного радионуклидами субстрата, эффективный период полураспада загрязняющего радионуклида, физико-химическую природу загрязнения. Внешнее облучение вследствие радиационной аварии может быть вызвано излучением фотонов (рентгеновских или гамма-лучей), излучением частиц (электронов, протонов, нейтронов, тяжелых ионов) или смешанным излучением (гамма-лучей и нейтронов). При облучении может быть поражено все тело человека или ограниченный участок тела, и в случае сильного облучения это приводит к острой лучевой болезни. Облучение также может быть локальным, например, от узкого луча или небольшого источника радиоактивного излучения, случайно взятого в руки.

Тяжесть поражения зависит от поглощенной дозы и ее распределения по всему организму. В случае одноразового облучения всего организма, полученного за короткий промежуток времени, выживание человека находится под угрозой при дозах 2 Гр и более. Считается, что при отсутствии лечения или в случае тяжелого поражения при общей дозе облучения около 3,5 Гр летальность через два месяца составит 50%. В зависимости от дозы, полученной всем организмом, различаются четыре формы острой лучевой болезни: кроветворная, при дозах от 1 до 10 Гр; желудочно-кишечная (10-20 Гр); сердечно-сосудистая или токсимическая (20-50 Гр); заболевание нервной

системы (свыше 50 Гр).

Эпидемиологические исследования, проведенные в результате наблюдения за лицами, пережившими атомные бомбардировки в Японии, а также подобные данные, полученные в результате радиотерапии пациентов, страдающих анкилозирующим спондилоартритом, свидетельствовали о росте смертности от рака. У получавших нелетальные дозы резко возрастает заболеваемость раком. В Хиросиме от одной бомбы мощностью 20 кг за последующие годы от отдельных последствий (главным образом от различных видов рака) погибло более 2 тыс. человек. Общая мощность взрывов при глобальном ядерном конфликте, по опубликованным оценкам, будет в 250-500 тыс. раз больше, чем в Хиросиме. Следовательно, среди уцелевших в самой войне только от рака могут погибнуть сотни млн. человек. Радиобиологи показали, что при одновременном воздействии на организм химических канцерогенов и облучения происходит резкое взаимное усиление их последствий. Вследствие пожаров, возникших при взрывах, в атмосферу поступит огромное количество канцерогенов, обычно содержащихся в дыму и продуктах неполного сгорания топлива. Они усилят действие радиации, как свидетельствуют эксперименты, примерно, в 2-3 раза, так что приведенные выше цифры катастрофически возрастут. Статистически значимый рост смертности от рака, вызванного радиацией, становится очевидным только в случае облучения высокими дозами (превышающими 1 Гр), получаемыми за короткий период времени. Исходя из имеющихся данных о высоких дозах облучения, можно сделать вывод о прямой линейной зависимости между дозой и количеством возникших раковых заболеваний. Имеющиеся эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что некоторые виды рака с большой долей вероятности являются следствием радиации. К ним относятся, в частности, все виды рака костного мозга, за исключением хронического лимфолейкоза, рака груди, рака щитовидной железы, рака кости, рака легких. Врачу необходимо осознать, что раковые заболевания, вызываемые радиацией, ни в коей мере не отличаются от раковых заболеваний, имеющих естественный характер или вызываемых другими причинами.

Особую обеспокоенность вызывает роль радиации в отношении заболеваемости лейкемией у маленьких детей. Обследование матерей, которые подвергались радиационным процедурам в целях диагностики, свидетельствуют о том, что дозы мощностью в 0,05 Зв, полученные плодом в течение второй и третьей трети беременности, могут вдвое повысить риск заболевания лейкемией у детей в возрасте

до 10 лет. Именно по этой причине облучение будущих матерей должно сводиться к максимально низкому уровню.

19.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИОАКТИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ионизирующие излучения, поражая наследственный материал любого биологического объекта, вызывают соматические и генетические эффекты. Повреждение генетического материала в клетках любых тканей, кроме генеративных (половых), не передаются по наследству, а реализуются только у облученного индивидуума. Это так называемые хромосомные нарушения в клетках лимфоцитов, печени. Исходя из предположения, что в среднем жители региона, примыкающего к Чернобыльской АЭС, получили до 0,1 Зв, ожидаемые генетические эффекты в следующем поколении составят не более 5-35 случаев наследственных аномалий на каждые 10 тыс. новорожденных от облученных родителей. При этом следует учесть, что мутационная компонента для врожденных аномалий и многофакторных болезней составляет 5-50% при спонтанном мутагенезе.

Под воздействием радиации могут возникать два типа хромосомных аберраций: нестабильные (дицентрики, центрические кольца, ацентрические фрагменты) и стабильные (реципрокные и другие типы транслокаций). При цитогенетическом обследовании жителей, проживающих в окрестностях атомной станции Три Маил Айланд (США), было выявлено наличие у них повышенного уровня хромосомных аберраций стабильного и нестабильного типа.

С июня 1986 г. в Беларуси проводятся регулярные цитогенетические исследования, особенно детского населения. Частота дицентрических и кольцевых хромосом у обследованных сразу после аварии женщин и их новорожденных из Гомельской области превышала частоту в контрольной группе. Цитогенетическое обследование школьников Лунинецкого и Столинского районов (Брестская область) с плотностью загрязнения 1-5 Ки/км^2 по цезию – 137 показало, что частота дицентрических и кольцевых хромосом у них была достоверно выше, чем у школьников города Минска (Пименская М.А. и соавт., 1992).

Недостаточно изучен вопрос о взаимодействии мутагенных факторов разной природы при их одновременном воздействии на организм человека. Возможны три варианта: сложение эффектов (аддитивность), усиление результирующего эффекта (синергизм), взаимное ослабление (антагонизм). Ясно, что наиболее опасен

синергизм. Пока синергизм установлен в отношении воздействия на человека табачного дыма и ионизирующих излучений. Не исключено, что он имеет место и при взаимодействии ионизирующих излучений и некоторых широко распространенных химических факторов, например, нитратов, пестицидов, лекарств.

Мало исследована и радиационная чувствительность эмбрионов человека на самых ранних этапах развития. Данные, полученные при изучении эмбрионов животных, свидетельствуют, что радиочувствительность в критические периоды в 4-6 раз выше, чем радиочувствительность новорожденных. Гибель клеток на различных стадиях органогенеза сопровождается задержкой развития соответствующего органа, проявляющейся при рождении уродствами, например, уменьшением размеров черепа и глаз, укорочением и деформацией конечностей и т.д. Такие эффекты у эмбрионов животных могут возникать уже при дозе 0,05 Зв. Хотя подобных данных для человека нет, известно, что эмбрионы человека на порядок более чувствительны к излучениям, чем взрослые организмы. Это значит, что малые дозы, не вызывающие заметных эффектов у взрослых, могут оказать значительное воздействие на эмбрионы. Следует подчеркнуть, что эти эффекты – типично соматические, не наследуемые, хотя по внешнему виду (фенотипу) они порой не отличаются от генетических аномалий. При одинаковых дозах облучения ожидаемые частоты тератогенных аномалий на несколько порядков выше, чем частоты наследственных аномалий.

Исследования частоты врожденных пороков развития, проведенные после Чернобыльской аварии, показали, что нет прямой зависимости между частотой врожденных пороков развития и дозой радиации, полученной женщиной до зачатия (Лазюк Г.И., 1996).

Особого внимания заслуживает изучение влияния малых доз излучений. Из экспериментов следует, что при малых дозах низкой мощности частота индуцированных мутаций на единицу дозы выше, чем для излучений высокой мощности. Другими словами, линейная экстраполяция к малым дозам при оценке ожидаемых генетических эффектов может оказаться несостоятельной.

Все рассмотренные аспекты радиационной экологии и генетики имеют огромное значение для оценки последствий аварии на ЧАЭС. Существующие оценки генетического риска облучения человека – лишь надводная часть айсберга. «Под водой» скрыта значительная составляющая наследственной изменчивости, познать которую еще предстоит.

19.8. НООГЕНИКА

С развитием человеческого сознания появились вполне реальные предпосылки избежать кризиса в развитии биосферы. *Науку управления взаимоотношениями между человеческим обществом и природой называют ноогеникой* (Камшилов М.М., 1979). Основная цель ноогеники – планирование настоящего во имя лучшего будущего. Ее главная задача – исправление нарушений в отношениях человека и природы и в самом человеке, вызванных прогрессом техники. Помимо охранных функций ноогеника обязана способствовать увеличению многообразия форм жизни путем создания новых видов растений, животных и микроорганизмов. Эти новые виды призваны служить не только источником пищи, кислорода, сырья для промышленности, но и помогать человеку бороться с вредными побочными результатами технического прогресса, способствовать еще более активному освоению неживой природы, сопровождать человека в космических полетах.

Ноогеника, в отличие от пропагандируемой некоторыми учеными глобальной экологии, не ставит целью достижения какого-то постоянного равновесия между человеком и природой, которое в принципе не осуществимо. Ее задача – сознательное управление эволюцией биосферы, включающей человеческое общество как ведущую интегральную часть. Используя достижения других наук, ноогеника позволит устранить опасность разрушения наследственных структур человека – его генотип как основу биологической сущности.

В обществе, свободном от классовых противоречий, доступная каждому члену общества полноценная пища, чистая вода, свежий воздух, процветающая живая природа не только обеспечат людям нормальные условия жизни, но и вызовут подъем творческой активности, развитие науки, искусства, высокой морали. Прогресс биологии и медицины приведет к повышению стабильности наследственной основы человека. Реальностью становится решение вопросов генотерапии на основе успехов генной инженерии. Уже сейчас практически решены вопросы лечения многих наследственных заболеваний. Будут совершенствоваться методы физического и эстетического воспитания подрастающего поколения, что обеспечит нашим потомкам гармоническое развитие. Ноогеника означает, таким образом, расцвет не только природы и общества, но и каждой отдельной человеческой личности.

ГЛАВА XX. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ

20.1. ПАРАЗИТИЗМ КАК ФОРМА ЭКОЛОГИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В ПРИРОДЕ, ЕГО ВИДЫ

Организмы обитают на Земле не изолированно. Для поддержания жизни необходима пища, которой для животных служат другие виды животных или растений. Организмы должны защищаться от врагов и иметь средства борьбы с конкурирующими видами. В процессе существования между разными видами могут складываться следующие формы взаимоотношений: цепи питания; конкуренция; антибиоз; симбиоз (в широком смысле слова).

Цепи питания – взаимоотношения между организмами, связанные с питанием, с переносом энергии пищи от ее источника (зеленого растения) через ряд организмов, происходящий путем поедания одних организмов другими из более высоких трофических уровней. При переносе энергии от звена к звену до 80 – 90% ее теряется в виде теплоты. Поэтому число звеньев в цепи питания не превышает 4-5.

Конкуренция – взаимоотношения, которые возникают между организмами одного или различных видов, использующих одинаковые условия среды. Например, растения вступают между собой в конкурентные отношения из-за света, минеральных веществ, почвы. Растения с лучше развитой кроной получают больше света, быстрее растут и заглушают растения, произрастающие под ними. При более мощной корневой системе у растения имеются лучшие условия для получения минерального питания. Конкурентные взаимоотношения существуют между различными видами хищных животных, питающихся одной и той же пищей.

Антибиоз (греч. anti – против, bios – жизнь) проявляется в том, что одни организмы оказывают угнетающее воздействие на другие, чаще всего в результате выделения особых веществ – антибиотиков. И.И. Мечников установил, что такие отношения существуют между гнилостными и молочнокислыми бактериями, обитающими в кишечнике человека. Гриб пенициллум выделяет во внешнюю среду особое вещество – пенициллин, задерживающий рост многих бактерий. Антибиотики растительного происхождения – фитонциды – были открыты Б.П. Токиным в 1928 г. Продуценты фитонцидов – лук, чеснок, сосна, кедр. В сосновых и кедровых лесах

воздух практически не содержит микробов.

Симбиоз (греч. symbiosis – сожительство) – все формы сожительства, которые встречаются между организмами, относящимися к различным видам. Различают три категории симбиоза: мутуализм; синойкия; паразитизм.

Мутуализм (лат. mutuus – взаимный) – обоюдополезный, положительный симбиоз. Примером такого сожительства у растений являются лишайники (грибы, водоросли), у животных – рак-отшельник и актиния.

Синойкия (греч. syn – вместе, oikos – дом) – симбиоз с односторонней пользой без ущерба для партнера. Может быть сожительство, при котором один партнер использует другого только как жилище или как жилище и источник питания, однако без вреда для него. Рыбка горчак откладывает икринки в мантийную полость двустворчатых моллюсков. Икринки развиваются, не нанося вреда хозяину. Некоторые морские полипы могут поселяться на рыбах и использовать их помет как пищу.

Паразитизм (греч. parasitos – нахлебник, тунеядец) – форма сожительства двух генетически разнородных организмов разных видов, при которой один организм (паразит) использует другого (хозяина) как источник питания и среду существования, причиняя ему вред, но, как правило, не уничтожая его.

Формы паразитизма чрезвычайно разнообразны. Различают облигатный (постоянно встречающийся, обязательный) и факультативный (возможный, необязательный), временный и постоянный, истинный и ложный, экто- и эндопаразитизм.

Паразитизм широко распространен в природе. Он встречается почти во всех типах животного царства. Особенно много видов паразитов имеется у простейших, плоских и круглых червей, членистоногих. Согласно данным В.А. Догеля (1947 г.) в природе известно около 60-65 тыс. видов животных-паразитов. Широкое распространение и разнообразие паразитизма позволяет считать, что эта форма сожительства возникла в природе в различных систематических группах животных независимо одна от другой. Паразитизм как биологический феномен изучает специальная биологическая дисциплина, получившая название паразитология.

Паразитология – раздел биологии, изучающий биологию и экологию паразитов, их взаимоотношения с хозяевами и окружающей средой, а также вызываемые ими болезни и меры борьбы с ними у человека, животных и растений. Паразитология как наука разрабатывает многие вопросы общей биологии. Она

является основой для изучения проблемы морфологических, физиологических и функциональных приспособлений в процессе формирования паразитизма, для нозологического понимания проблемы вида. Исключительно велико прикладное значение паразитологии для понимания причин и механизмов возникновения множества болезней человека, домашних и диких животных, а также растений. В зависимости от объектов паразитирования выделяют медицинскую, ветеринарную паразитологии и фитопаразитологию.

20.2 ПРОИСХОЖДЕНИЕ ПАРАЗИТИЗМА

Переход к паразитическому образу жизни у разных групп животных происходил различными путями.

Большая часть эктопаразитов произошла от свободноживущих членистоногих и некоторых других животных. Кровососущие двукрылые, клопы, клещи, блохи, вши мало отличаются от хищных насекомых. Многие кровососущие двукрылые питаются не только кровью, но и соками растений. Самцы комаров, мошек, мокрецов, москитов, слепней вообще не пьют крови. У мух жигалок и мух цеце кровью питаются самцы и самки.

Некоторые эндопаразиты произошли от эктопаразитов, но яйца они откладывают на перьях. Переход к эндопаразитизму совершался также при изменении инстинкта в выборе места откладки яиц. Предки вольфартовой мухи стали откладывать яйца не в гниющие органические вещества, а на гноящиеся раневые поверхности. Предшественники кожных и желудочных оводов начали приклеивать яйца к шерсти животных, а древние полостные оводы приобрели способность выпрыскивать личинки в ноздри животных или в глаза человека.

Кишечные эндопаразиты могли возникнуть в результате систематического заноса их цист или яиц в пищеварительную систему потенциальных хозяев. О возможности именно такого пути развития паразитизма свидетельствует наличие у некоторых факультативных паразитов способности в течение ряда поколений существовать во внешней среде в виде свободноживущих особей (стронгилоиды).

Большинство паразитов крови позвоночных животных прежде обитали в кишечнике членистоногих. При переходе последних к питанию кровью кишечные паразиты попадали в кровеносную систему позвоночного и постепенно приспосабливались к обитанию в ней, сохранив при этом способность развиваться в кишечнике членистоногих (трипаносомы, лейшмании, плазмодии).

Возникновение паразитизма стало возможным лишь после того, как Земля была заселена большим числом разнообразных животных, значительно различающихся между собой по размерам.

Впервые широкое распространение паразитизм получил с появлением различных групп свободноживущих червей. Дальнейшая эволюция паразитизма была связана с появлением позвоночных животных. Постепенно начали формироваться сложные циклы развития паразитов, в которых позвоночные играли роль главным образом дефинитивных хозяев.

Паразиты человека эволюционировали сопряжено с эволюцией своего хозяина. Некоторые из них сохранили связь с прежними хозяевами, многие стали строго специфичными для человека.

20.3. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Медицинская паразитология изучает биологию и экологию паразитов человека, вызываемые ими заболевания, методы их диагностики, лечения и профилактики, а также научные основы борьбы с ними. Медицинская паразитология включает в себя медицинскую протистологию, гельминтологию и арахноэнтомологию.

Медицинская протистология изучает патогенных простейших – возбудителей заболеваний человека.

Медицинская гельминтология (греч. helmins, helminthes – червь + логос) выясняет роль гельминтов из типов плоских и круглых червей как возбудителей заболеваний человека.

Медицинская арахноэнтомология (греч. arachne – паук, entoma – насекомое + логос) изучает роль членистоногих (в основном, клещей, насекомых) как переносчиков возбудителей заболеваний человека, природных их резервуаров и возбудителей заболеваний.

Медицинская паразитология направлена на решение трех основных задач:

1) изучение морфологии, биологии, экологии и систематики паразитов человека;

2) выяснение характера действия паразитов на организм человека (и наоборот) с целью познания механизмов развития заболеваний, вызываемых ими;

3) разработку методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых паразитами, и способов борьбы с ними.

Для решения этих задач медицинская паразитология использует методы различных биологических дисциплин – анатомии, зоологии, цитологии, гистологии, генетики, физиологии, патологической анатомии, экологии, демографической статистики, гигиены и др.

Болезни человека, вызываемые патогенными простейшими, гельминтами или членистоногими, называются инвазионными, в отличие от *инфекционных болезней, вызываемых патогенными микробами, спирохетами или вирусами.* Последние изучаются самостоятельно в виде курса инфекционных болезней.

Инвазия – заражение организма какими-либо паразитами животной природы.

Аутоинвазия – случай, когда человек или животное, зараженные паразитами, служат источником инвазии не только для окружающих, но и для самого себя. Примером аутоинвазии может служить повторное заражение острицами при грызении ногтей, где могут быть яйца остриц, которые попадают туда при расчесывании ребенком во сне заднего прохода.

Реинвазия – повторное заражение человека или животного паразитами, которыми он уже ранее инвазировался и переболел. Источником инвазий являются носители паразитов – больные животные, человек. Например, человек больной аскаридозом, трихоцефалезом, дифиллоботриозом или другим гельминтозами выделяет вместе с фекалиями в окружающую среду инвазионные яйца. Лица, переболевшие амебиазом, лямблиозом, могут рассеивать с фекалиями во внешней среде цисты дизентерийной амебы, лямблии и способствовать заражению окружающих.

В настоящее время принята унифицированная номенклатура инвазионных болезней, которые обозначаются по зоологическому названию возбудителя, для чего к родовому имени паразита добавляется суффикс «аз», «оз» или «ез» (амеба – амебиаз, лейшмания – лейшманиоз, фасциола – фасциолез).

Трансмиссивные – заболевания, возбудители которых передаются человеку при помощи кровососущих членистоногих. К ним относятся не только паразитарные (малярия, лейшманиозы, трипаносомозы, филяриозы), но и инфекционные (сыпной и возвратный вшивые и клещевые тифы, чума и др.) заболевания. В зависимости от роли переносчика в передаче возбудителя выделяют облигатно-трансмиссивные и факультативно-трансмиссивные заболевания.

Облигатно-трансмиссивные заболевания могут распространяться только с помощью кровососущих членистоногих, выполняющих роль специфических переносчиков. Например, возбудители малярии

передаются с помощью малярийного комара (самки), возбудители лейшманиозов – москитов и т.д.

Факультативно-трансмиссивные болезни могут передаваться не только с помощью кровососущих переносчиков, но и другими путями (пероральный, контактный и т.д.). Так, возбудитель чумы может передаваться человеку от грызунов через укус блох, а также воздушно-капельным путем при контакте с больным человеком, при снятии шкурок с больных животных.

На основании взаимоотношений, складывающихся между паразитом и хозяином, паразитарные заболевания делят на две большие группы: зоонозы и антропонозы.

Зоонозы – болезни, возбудители которых могут паразитировать как у животных, так и у человека (лейшманиозы, трипаносомозы, балантидиаз, таежный энцефалит, чума и др.).

Антропонозы – болезни, возбудители которых могут паразитировать только у человека (малярия, амебиаз, трихомоноз, аскаридоз, энтеробиоз и др.).

Паразиты могут обитать в любых органах и тканях человека, поэтому врач любой специальности может встретиться с паразитарными заболеваниями, и обязан уметь распознавать их, лечить больных, а также проводить профилактику заражения.

20.4. ПАРАЗИТЫ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Паразиты – организмы, которые используют другие живые организмы в качестве источника пищи и среды обитания, возлагая при этом частично или полностью на своих хозяев задачу регуляции своих взаимоотношений с окружающей средой (Догель В.А., 1947). Организм хозяина является для паразита средой обитания первого порядка. Внешняя среда, в которой обитает хозяин, действует на паразита лишь опосредованно через организм хозяина и является для него средой вторго порядка.

Паразитов, в зависимости от среды обитания, делят на две большие группы: экто- и эндопаразиты.

Эктопаразиты – животные, обитающие на теле хозяина. Это, в основном, членистоногие. Эктопаразиты могут быть постоянными (например, вши), если весь жизненный цикл проводят на покровах тела животного или человека, временными (клещи, комары, мухи и др.), которые находятся на теле человека только в момент питания (сосания крови).

Эндопаразиты – животные, обитающие в тканях и органах хозяина. В зависимости от локализации в организме человека или

животного классифицируют на *внутриклеточные* (лейшмании, плазмодии, токсоплазма); *тканевые* (дизентерийная амеба, трипаносомы, балантидий, шистосомы, филярии, ришта, личинки трихинеллы, чесоточный зудень и др.); *внутриорганные* (описторхис, клонорхис, фасциола, парагонимус и др.) и *полостные* (свиной и бычий цепни, широкий лентец, аскарида, острица, анкилостома, власоглав и др.). Все эндопаразиты являются постоянными паразитами человека.

Моноксенные (однохозяинные) – паразиты, которые развиваются в теле одного хозяина. Например, карликовый цепень, острица паразитируют только у человека. Большинство моноксенных гельминтов (аскарида, власоглав, анкилостома и др.) для завершения цикла развития обязательно нуждается в выходе оплодотворенного яйца из хозяина во внешнюю среду. К однохозяинным паразитам относится клещ Boophilus decoloratus, личинки, нимфы и имаго которого паразитируют на одной и той же особи крупного рогатого скота.

Гетероксенные (многохозяинные) – паразиты, совершающие цикл развития со сменой хозяев (малярийный плазмодий, свиной и бычий цепни, сосальщики и др.). Например, лесной клещ Ixodes ricinus в каждой подвижной фазе метаморфоза (личинка, нимфа, имаго) нападает на разных хозяев. Следовательно, для завершения цикла развития он нуждается в трех хозяевах.

Паразитические организмы при всем их разнообразии могут быть условно разделены на несколько раздельных больших групп, различающихся по своим биологическим особенностям. За основу такой экологической классификации принимается характер пространственных и временных отношений между паразитом и хозяином. В соответствии с уровнем специализации выделяют облигатных, факультативных и ложных паразитов.

Облигатные паразиты – организмы, у которых паразитирующий образ жизни является обязательной, видоспецифической формой существования (аскариды, власоглав, филярии, трихинеллы, вши, блохи, иксодовые клещи и др.).

Факультативные паразиты – организмы, ведущие свободный образ жизни и переходят к паразитизму лишь при изменении условия существования во внешней среде. Некоторые виды комаров и мошек способны к автогенному размножению без кровососания при развитии личинок в воде, богатой органическими примесями. При развитии личинок в воде, бедной питательными веществами, развившемуся взрослому насекомому (самке) для созревания яиц необходимо питание кровью. В этом случае такая самка ведет себя как паразит. К факультативным паразитам близко

примыкают *псевдопаразиты* – свободноживущие организмы, которые при случайном попадании в организм другого вида способны некоторое время существовать в нем, нередко причиняя вред.

Ложные паразиты – организмы, которые на стадии личинки, вышедшей из яйца, могут находиться в исследуемых фекалиях, отложенных мухой. Такие личинки называются мнимыми ложнопаразитами.

По длительности связи с хозяевами паразиты подразделяются на временных и постоянных (стационарных).

Временные паразиты включают две подгруппы. Одну из них составляют животные, наименее приспособленные к паразитическому образу жизни. Они живут свободно в природных условиях и нападают на хозяев только для питания (насекомые и клещи, питающиеся кровью). Продолжительность кровососания весьма варьирует. У самок комаров оно продолжается 1-2 минуты, у личинок клещей Haemaphysalis concinna – 3-5 дней, у их нимф – 5 дней, у имаго – 8-16 суток. В другую подгруппу входят паразиты, живущие вблизи хозяина – в его жилье, гнезде, норе или логове. Некоторые из них кормятся на хозяине на всех подвижных фазах своего развития, начиная с личинки (постельный клоп, аргасовые клещи). Другие нападают на хозяина только в половозрелой фазе (блохи).

Постоянные (стационарные) паразиты также подразделяются на две подгруппы. К первой относятся периодические (фазовые) паразиты, в цикле развития которых сохраняются свободноживущие стадии. Вторую подгруппу составляют постоянные паразиты, находящиеся на хозяине или в его организме в течение всего цикла своего развития (вши, чесоточные клещи, трихинелла). Постоянный паразитизм может сопровождаться сменой хозяев (возбудители малярии, филярии, цепни и др.).

В зависимости от числа хозяев, паразитов разделяют на моногостальных (от греч. monos – один), полигостальных (от греч. polys – обширный) и стеногостальных (от греч. stenos – узкий).

Моногостальные паразиты строго специфичны, то есть, приурочены только к одному хозяину.

Полигостальные паразиты относительно специфичны. Их хозяевами могут служить виды одного рода, семейства, класса и даже разных классов животных. Трихинеллы, например, паразитируют у широкого круга млекопитающих; аргасовые клещи – на млекопитающих, птицах и рептилиях; хозяевами токсоплазм являются большое число видов позвоночных животных, включая человека.

Стеногостальные паразиты могут паразитировать у нескольких

видов хозяев, из которых один является главным (основным), а остальные играют второстепенную роль.

Биологические особенности жизненных циклов гельминтов, относящихся к эндопаразитам, положены К.И. Скрябиным и Р.С. Шульцем (1931) в основу их эпидемиологической классификации. В настоящее время всех гельминтов делят на геогельминтов, биогельминтов и контактных гельминтов.

Биогельминты – черви-паразиты, у которых жизненные циклы осуществляются обязательно со сменой хозяев (все трематоды, цестоды, филярии, трихинелла и др.).

Геогельминты – черви-паразиты, у которых развитие инвазионной личинки из оплодотворенного яйца происходит в почве. Заражение ими человека происходит через немытые овощи, фрукты, на которых находятся инвазионные яйца (аскариды, власоглава), либо личинками при непосредственном контакте с почвой (анкилостома, некатор).

Контактные гельминты – черви-паразиты, цикл развития которых может полностью проходить в организме человека без выхода во внешнюю среду (карликовый цепень, острица).

20.5. ХОЗЯИН ПАРАЗИТА

Хозяин паразита – организм, у которого обитает паразит временно или постоянно и размножается половым или бесполым путем. Смена хозяина обусловлена стадийностью жизненного цикла паразита. Личиночные стадии, как правило, развиваются в организме одного вида, а половозрелые – другого вида. Смена хозяев паразитами, в основном, обусловлена чередованием поколений, размножающихся половым или бесполым способами.

Окончательный, или дефинитивный хозяин – организм, в теле которого паразит достигает половозрелой стадии и размножается половым способом. Так, организм человека является окончательным хозяином для большинства видов цестод, трематод, нематод.

Промежуточной хозяин – организм, в теле которого обитает личиночная стадия паразита или возможно только бесполое размножение паразита. Человек является промежуточным хозяином для малярийных плазмодиев, эхинококка, альвеококка и др.

Для некоторых паразитов (описторхис, парагонимус, широкий лентец и др.) для завершения цикла развития требуется не один, а два (или несколько) промежуточных хозяев. *Второго промежуточного хозяина называют дополнительным.* Так, у описторхиса два

промежуточных хозяева – первый моллюск Bithynia leachi, дополнительный – многие виды карповых рыб (плотва, линь, язь, карп, лещ, вобла, сазан и др.).

Облигатный, или обязательный хозяин, – организм, у которого паразиту обеспечивается наилучшая выживаемость, быстрый рост и наибольшая плодовитость. Человек является облигатным хозяином для дизентерийной амебы, аскариды, анкилостомы и других паразитов.

Факультативный хозяин – организм, в теле которого паразит может обитать, но не полностью адаптироваться. Например, человек является облигатным хозяином для лентеца широкого. Однако эта цестода может паразитировать и в организме лисицы, но ее размеры при этом не достигают большой длины и срок жизни не превышает двух месяцев.

Резервуарный хозяин – организм, в котором не происходит развитие паразита, а наблюдается лишь его накопление в инвазионной стадии. Резервуарный хозяин кумулирует личиночные стадии возбудителя и переносит инвазию. Например, щука, поедая дополнительного хозяина широкого лентеца (карповых рыб), накапливает в своих тканях личиночные стадии (плероцеркоиды) паразита и таким образом выполняет функцию резервуарного хозяина.

20.6. ПУТИ ПРОНИКНОВЕНИЯ ПАРАЗИТОВ В ОРГАНИЗМ ХОЗЯИНА

Различные паразиты могут проникать в организм человека разными путями: через рот, кожу, кровь, плаценту и т.д. Различают следующие пути заражения человека.

Пероральный путь является наиболее распространенным. Через рот с зараженными овощами, фруктами, мясом человек может проглотить цисты протист, личинки гельминтов. В некоторых случаях пероральный способ заражения может дополняться внутрикишечным или трансплацентарным заражением.

Перкутанный путь заражения – проникновение инвазионных личинок через неповрежденную кожу. Характерен для церкариев шистосом, филяриевидных личинок анкилостомид.

Контактный путь заражения обусловлен прямой передачей возбудителя от инвазированного здоровому человеку или при контакте с загрязненным бельем, медицинским инструментарием и т.д. Он наблюдается при заражении влагалищной трихомонадой (половой контакт), чесоточным зуднем, вшами.

Внутрикишечное заражение наблюдается при развитии из

оплодотворенного яйца гельминта инвазионной личинки в ворсинках кишечника без выхода во внешнюю среду, а затем и взрослого паразита. Этот путь заражения наблюдается у карликового цепня, угрицы кишечной.

Трансплацентарное заражение отмечается при проникновении инвазионных стадий паразита через плаценту беременной женщины в организм плода. Он наблюдается при паразитировании токсоплазмы и приводит к развитию врожденного токсоплазмоза. Трансплацентарное заражение плода описано также при заболевании беременной женщины малярией, сонной болезнью, висцеральным лейшманиозом (кала-азар), анкилостомозом.

Трансмиссивный путь заражения человека паразитами осуществляется кровососущими членистоногими. Различают два его способа – инокуляция и контаминация.

При *инокуляции* возбудитель активно вводится в кровь человека или животного со слюной с помощью ротовых органов переносчика в результате нарушения целостности кожных покровов хозяина.

При *контаминации* возбудитель наносится кровососом на неповрежденную кожу человека, который затем может активно втереть возбудителя при расчесывании зудящих мест.

Инокуляция и контаминация могут быть двух видов: специфической и механической.

Для *специфической инокуляции* характерно сначала интенсивное размножение возбудителя в теле переносчика, а затем уже происходит его введение в организм человека или млекопитающего. Она наблюдается при малярии, лейшманиозах, трипаносомозах.

Механическая инокуляция наблюдается, когда возбудитель попадает на ротовые органы переносчика, переживает на них некоторое время, но не размножается, а затем вносится в ранку при сосании крови. Так происходит инокуляция мухой-жигалкой возбудителя сибирской язвы.

Специфическая контаминация наблюдается в тех случаях, когда возбудитель размножается в кишечнике переносчика и затем выводится с испражнениями, при отрыгивании с пищей на кожу, а затем втирается человеком при расчесывании. Так, при укусе вшой происходит заражение человека риккетсией Провачека (возбудителем сыпного тифа), при укусе блохой – чумной бактерией.

При *механической контаминации* переносчики (мухи) могут перенести на продукты питания цисты протист, яйца гельминтов, болезнетворные бактерии кишечных инфекций (дизентерии, брюшного тифа и др.).

Трансовариальная передача наблюдается в результате передачи возбудителя самкой своему потомству через половые клетки. Этот путь отмечен у иксодовых клещей при передаче и сохранении возбудителя таежного энцефалита в двенадцати поколениях. Трансовариальная передача спирохеты клещевого возвратного тифа описана у аргасовых клещей в трех поколениях.

20.7. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПАРАЗИТ-ХОЗЯИН. ПАРАЗИТОЦЕНОЗЫ

Паразит и хозяин составляют взаимосвязанные элементы единой биологической системы «паразит-хозяин», которые обитают в различных конкретных условиях среды. Паразит, как правило, оказывает вредное влияние на хозяина, вызывая заболевания. Свойство паразита оказывать болезнетворное воздействие на хозяина обозначают как патогенность (греч. pathos – страдание, genesis-развитие). Организм хозяина служит внешней средой для паразита. Неблагоприятные изменения физиологического состояния хозяина (охлаждение, перегревание, голодание, переутомление и др.), а для человека – и негативное воздействие различных социальных факторов, способствуют активизации паразитов. Например, комменсальная форма дизентерийной амебы при указанных условиях превращается в патогенную, вызывающую заболевание – амебиаз. Конечный результат взаимодействия паразита и хозяина зависит от их видовых особенностей, конкретных условий среды обитания, индивидуальных качеств данной пары партнеров.

В организме хозяина одновременно могут находиться паразиты нескольких видов. Вступая во взаимодействие друг с другом, они могут как усиливать, так и ослаблять сочетанное отрицательное воздействие.

Совокупность паразитов, живущих в организме хозяина, в его отдельных органах, получило название паразитоценоз. Термин «паразитоценоз» был предложен Е.Н. Павловским. Установлена взаимосвязь между простейшими, гельминтами и бактериями кишечника человека. Знание взаимосвязи внутри паразитоценозов важно для врача, поскольку позволяет ему повысить эффективность лечения.

20.8. УЧЕНИЕ О ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВОСТИ ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Среди паразитарных заболеваний выделяют особую группу

природно-очаговых заболеваний – инфекционных и инвазионных заболеваний, которые могут длительное время существовать на определенных территориях, независимо от человека. Учение о природной очаговости трансмиссивных болезней человека было разработано Е.Н. Павловским на примере кожного лейшманиоза (пендинская язва) и клещевого энцефалита. Он дал следующее определение природной очаговости: *«Это явление, когда возбудитель, специфический его переносчик и животные – резервуары возбудителя в течение смены своих поколений неограниченно долгое время существуют в природных условиях, вне зависимости от человека как по ходу своей уже прошедшей эволюции, так и в настоящий ее период».*

Природный очаг болезни – участок территории со свойственным ему биоценозом, который включает: во-первых, организмы-возбудители болезни; во-вторых, организмы-носители возбудителей болезни, являющиеся донорами для кровососущих членистоногих; в-третьих, организмы-переносчики возбудителей от больного животного к здоровому (реципиенту).

Возбудителями природно-очаговых трансмиссивных болезней могут быть патогенные вирусы, бактерии, простейшие и гельминты. Под природным резервуаром возбудителя понимают животных (позвоночных или членистоногих), в организме которых возбудитель может длительно сохраняться и от него передаваться непосредственно (если это зараженное кровососущее членистоногое) или посредством переносчика (если это инвазированное позвоночное, в крови которого циркулирует возбудитель) здоровому организму.

Переносчиками возбудителей природно-очаговых трансмиссивных заболеваний могут быть клещи, комары, мухи, москиты, мошки, мокрецы, слепни, вши, блохи, которые обеспечивают циркуляцию возбудителя заболевания в очаге. Различают специфических (облигатных, истинных) и факультативных переносчиков. В организме специфического переносчика возбудитель проходит цикл своего развития, размножается. Переносчик становится способным заражать хозяина-реципиента через сравнительно короткий срок. Например, москиты являются специфическими переносчиками для лейшманий, комары рода Анофелес – для малярийных плазмодиев, поцелуйные клопы – для возбудителя американского трипаносомоза.

В организме факультативного переносчика возбудитель также может размножаться. Однако его количество в теле такого переносчика часто не достигает величины, достаточной для заражения хозяина-реципиента. Например, в роли факультативного переносчика

вируса весенне-летнего энцефалита может быть клещ Boophylus calcaratus, тогда как специфическими переносчиками являются Ixodes persulcatus, Ixodes ricinus.

Природные очаги трансмиссивных заболеваний могут находиться как в дикой природе, так и в зоне активной деятельности человека (синантропные очаги). Формирование синантропных (греч. syn – вместе, anthropos – человек) очагов обусловлено тем, что некоторые виды млекопитающих и птиц (козы, овцы, собаки, мышевидные грызуны, воробьи, ласточки и др.) являются носителями возбудителей природно-очаговых болезней и обитают рядом с человеком. Из протозойных заболеваний природная очаговость установлена, кроме лейшманиозов, при токсоплазмозе, трипаносомозах (американском и африканском). Среди гельминтозов к природно-очаговым инвазиям относятся описторхоз, парагонимоз, шистосомозы, дифиллоботриоз, альвеококкоз, филяриозы и др. Природно-очаговый характер установлен также и для многих вирусных и микробных заболеваний (весенне-летнего энцефалита, бешенства, клещевого возвратного тифа, чумы и др.). Учение Е.Н. Павловского о природной очаговости заболеваний позволило разработать новые методы их профилактики. Оно нашло признание во всем мире и принято Всемирной Организацией Здравоохранения.

20.9. ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Организация профилактики паразитарных заболеваний возможна только на основе глубокого знания фауны болезнетворных паразитов человека, их биологии и экологии, а также переносчиков и условий труда и быта человека как объекта инвазии. При этом необходимо учитывать пути передачи инвазии, болезнетворное влияние паразитов на человека и обратного воздействия человека на паразита, а также чувствительность паразитов и их хозяев к различным мерам воздействия и ответным реакциям.

Основу профилактики как паразитарных, так и инфекционных заболеваний составляют биологические, химиопрофилактические и иммунологические методы, которые позволяют не только предупреждать развитие болезни, но и осуществлять оздоровление человека, животных от многих паразитарных болезней.

Биологические методы базируются на строгом учете жизненного цикла паразита и направлены на его разрыв, чем создаются условия, нарушающие развитие паразита. Они включают биотермическое

обеззараживание фекалий от цист простейших и яиц гельминтов, распахивание и мелиорацию пастбищ, осушение водоемов, защиту водоемов от попадания в них фекалий и т.д. Все эти мероприятия направлены на уничтожение паразитов или отдельных стадий жизненного цила, промежуточных хозяев, а также преносчиков.

Химиопрофилактика направлена на уничтожение и предотвращение размножения попавших инвазионных и патогенных форм паразита. В частности, успешно применяется химиотерапия для профилактики малярии, трихинеллеза и некоторых других инвазий человека. Химиопрофилактика широко используется в ветеринарной практике для предупреждения паразитарных заболеваний сельскохозяйственных животных. Лечением паразитарных заболеваний решается задача по уничтожению в организме больного человека, животного возбудителей инвазии или уменьшению их биологического влияния. Комплекс мероприятий, направленных на изгнание из организма, уничтожение внутри или во внешней среде гельминтов был назван в 1925 г. К.И. Скрябиным *дегельминтизацией (лат. de – удаление + гельминт)*. Она дает эффект при тех гельминтозах, возбудители которых живут в дефинитивном хозяине долго, а личиночные стадии кратковременно.

Иммунопрофилактика базируется на пассивной иммунизации, связанной с введением в организм антител против определенного возбудителя болезни или ослабленной культуры возбудителя для создания иммунитета. Она широко применяется для профилактики инфекционных заболеваний. Вопрос иммунопрофилактики инвазий находится пока в стадии разработки. В настоящее время активно проводятся исследования по разработке на базе генной инженерии вакцин против возбудителей малярии, трипаносомозов, лейшманиозов, шистосомозов и других инвазионных заболеваний.

Важным теоретическим положением борьбы с паразитарными заболеваниями явилось учение академика К.И. Скрябина о *девастации (от лат. devastatio - истребление)*. В опубликованной в 1947 г. книге "Девастация в борьбе с гельминтозами и другими болезнями человека и животных" К.И. Скрябин определил девастацию как метод поступательной активной профилактики, направленной на истребление, на физическое уничтожение возбудителей заболевания на всех фазах их жизненного цилака, всеми доступными способами механического, химического, физического и биологического воздействия. К.И. Скрябин предложил различать *девастацию тотальную и парциальную*. Под *тотальной девастацией* понимается полная ликвидация отдельных видов паразитов на определенной территории, а под *парциальной* – резкое снижение

количества некоторых возбудителей инвазий в определенных географических зонах. Примером тотальной девастации является ликвидация дракункулеза в Узбекистане, а парциальной – ликвидация малярии в СССР.

ГЛАВА XXI. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТИСТОЛОГИЯ

21.1. ПРОТИСТЫ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Медицинская протистология изучает биологию и экологию представителей царства Monocytozoa, являющихся возбудителями заболеваний человека, а также вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики вызываемых ими болезней.

Протисты имеют микроскопические размеры, тело представлено одной клеткой, состоящей из наружной мембраны, цитоплазмы и ядра. По данным электронной микроскопии, мембрана имеет трехслойное строение. Под ней нередко располагается тонкая оболочка, состоящая из фибрилл, которая вместе с плазматической мембраной образует пелликулу. Фибриллы способны сокращаться, благодаря чему клетка может менять форму, плавно передвигаться. Цитоплазма обычно разделяется на внешнюю прозрачную часть – эктоплазму, представляющую собой коллоидный гель, и внутреннюю – эндоплазму, являющуюся коллоидным золем. В эндоплазме находятся важнейшие органеллы клетки: эндоплазматическая сеть, митохондрии, пластинчатый комплекс. У некоторых видов имеются также сократительные вакуоли, регулирующие водно-солевой баланс.

Специальными органеллами передвижения являются жгутики и реснички, которые образуются за счет нитевидных выростов эктоплазмы. Каждый жгутик (ресничка) состоит из пучка фибрилл, окруженных клеточной мембраной. Периферические фибриллы, погружаясь в цитоплазму, образуют базальное зерно (блефаропласт). У ресничек он один, у жгутиков – два. В клетке протист обычно жгутиков немного (1-4), тогда как количество ресничек может достигать нескольких тысяч у одной особи.

Большинство протист имеют одно ядро, но встречаются и многоядерные формы. В кариоплазме может быть одно или несколько ядрышек или расположенное вместо них в центре ядра особое

образование (эндосома). Во время митоза образуется митотическое веретено, ядрышки исчезают, а эндосома сохраняется. У большинства паразитических протист в ядре имеется шесть или меньше хромосом.

Клетка протист в период активной жизнедеятельности называется *трофозоитом*. Питание трофозоита может осуществляться двумя путями. Во-первых, часть питательных веществ проникает через мембрану посредством диффузии или с помощью активного мембранного транспорта. Во-вторых, питание осуществляется фагоцитозом и пиноцитозом. Вокруг попавших в клетку питательных веществ образуются вакуоли. Энергия запасается в виде АТФ за счет гликолиза и окислительного фосфорилирования (цикл трикарбоновых кислот у протист, имеющих митохондрии).

Отдельные виды протист (амеба, лямблия, балантидий и др.) при попадании во внешнюю среду способны образовывать резистентную форму – *цисту*, неподвижную форму жизненного цикла простейших, покрытую плотной оболочкой. В цисте все обменные процессы снижены, хотя в них могут происходить деление ядра и расходование запасных питательных веществ.

Протисты размножаются бесполым и половым путем. При бесполом размножении клетка делится митозом на две дочерние. У споровиков имеется множественное деление – *шизогония*, *спорогония*. Половой процесс наблюдается у споровиков (оогамная копуляция) и инфузорий (конъюгация).

У ряда протист наблюдается чередование бесполого и полового способов размножения. Особенно это характерно для паразитов, жизненный цикл которых проходит со сменой хозяев и образованием особых пропагативных (лат. propago – распространяю) стадий. *Пропагативная стадия* в одних случаях обеспечивает переживание во внешней среде (цисты дизентерийной амебы, лямблии, ооцисты токсоплазмы), в других – локализуются внутриклеточно и передаются реципиенту при помощи переносчика (гаметоциты малярийных плазмодиев).

Для человека инвазионными стадиями являются цисты, ооцисты, спорозоиты протист, а патогенными – трофозоиты. В некоторых случаях инвазионная и патогенная стадии могут совпадать и представлены трофозоитом (например, у влагалищной трихомонады).

Протист разделяют их на 7 типов: Саркомастигофоры, Лабиринтулы, Апикомплексы, Микроспоридии, Асцетоспоровые, Микроспоридии, Инфузории. Паразиты человека встречаются в трех типах: Саркомастигофора (классы Sarcodina и Zoomastigota), Апикомплекса (класс Sporozoa) и Инфузории (класс Ciliata).

21.2. ПАТОГЕННЫЕ САРКОДОВЫЕ ЧЕЛОВЕКА

Саркодовые (Sarcodina) – наиболее просто организованный класс протист. Тело образовано цитоплазмой, ограниченной наружной мембраной. Обычно имеется одно ядро, но встречаются и многоядерные формы. Движение и фагоцитоз осуществляется с помощью псевдоподий, которые образуются в местах перехода эктоплазматического геля в золь. Размножаются бесполым путем (митоз). В неблагоприятных условиях образуют цисты. Класс включает около 10 тыс. видов. В организме человека могут паразитировать дизентерийная, амебы группы Limax, а также непатогенные ротовая и кишечная амебы.

ДИЗЕНТЕРИЙНАЯ АМЕБА *(Entamoeba histolytica)* – возбудитель амебиаза, антропонозного заболевания человека, проявляющийся у больных преимущественно язвенным поражением толстого отдела кишечника, а также развитием абсцессов в печени и в других органах. Впервые обнаружена русским врачом Р.А. Лешем (1875) в фекалиях больного, страдающего кровавым поносом.

Морфология паразита. В жизненном цикле паразита выделяют две стадии – вегетативную (трофозоит) и стадию покоя или цисту, которые могут в зависимости от условий существования переходить одна в другую. Трофозоит в организме человека может существовать в четырех формах: тканевая, большая вегетативная (forma magna), просветная (forma minuta) и предцистная (рис. 21.1а).

Тканевая форма – патогенная форма амебы размером 20-25 мкм. Паразитирует в слизистой оболочке толстого кишечника. Обнаруживается на гистологических срезах пораженных участков стенки кишечника. При распаде язв может встречаться в жидких фекалиях.

Большая вегетативная форма – патогенная форма амебы, размером 20-60 мкм., которая обнаруживается в свежевыделенных жидких фекалиях больных острым амебиазом. В ней часто содержатся эритроциты на разных стадиях переваривания. Поэтому большую вегетативную форму часто называют пожирателем эритроцитов (гематофагом или эритрофагом).

Просветная форма обитает в просвете верхних отделов тонкого кишечника, размер 15-20 мкм. Обнаруживается в жидких свежевыделенных фекалиях у выздоравливающих больных и больных хроническим амебиазом.

Предцистная форма напоминает просветную, размер 12-20 мкм.

Циста неподвижна, покрыта оболочкой, прозрачна, округлой формы, размером 8-15 мкм. Иногда в ней заметны короткие с

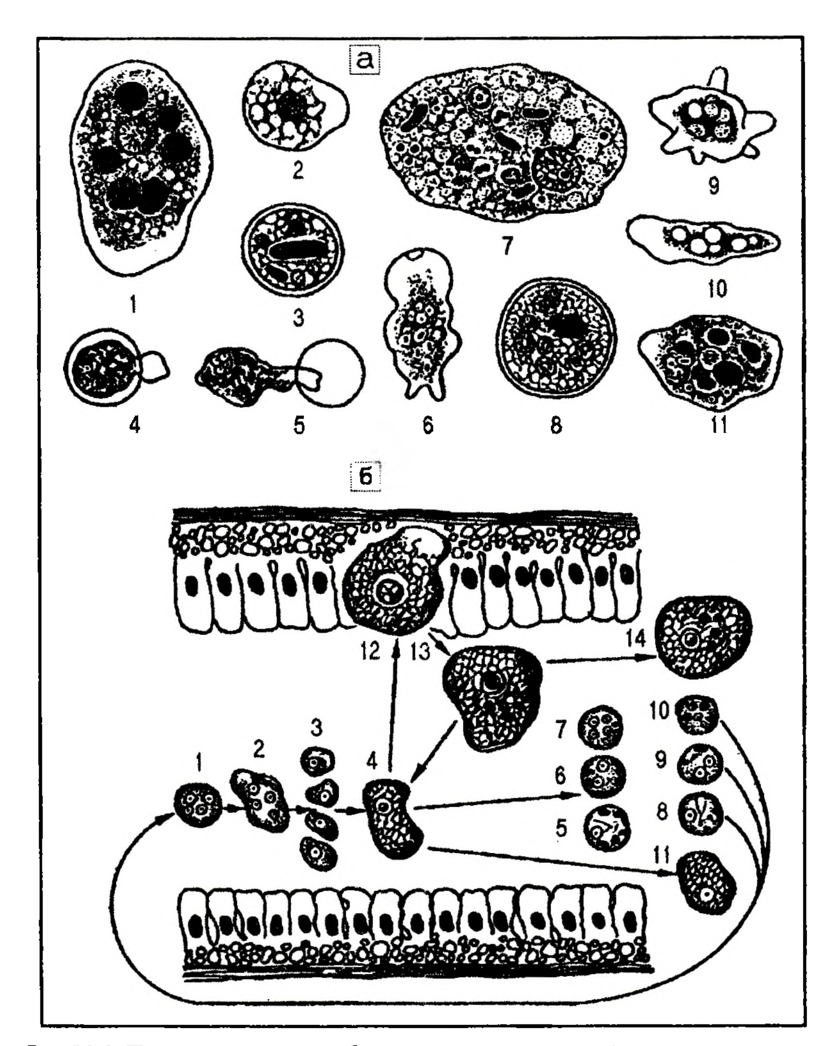


Рис 21.1. Паразитические амебы человека и жизненный цикл развития дизентерийной амебы:

а: 1-6 - Entamoeba histolytica (1 - крупная вегетативная форма с заглоченными эритроцитами; 2 - мелкая вегетативная форма; 3 - циста; 4-6 - выход из цисты); 7 - Entamoeba coli (вегетативная форма); 8 - ее циста; 9-11 - Entamoeba gingivalis; б: 1-2 - циста, попавшая в пищеварительный канал; 3 - метацистические амебы; 4 - forma minuta; 5-10 - цисты, выделяющиеся с фекалиями; 11 - forma manga; 13-14 - крупная вегетативная форма, выпадающая в просвет кишок (по Е.Н. Павловскому, 1951).

закругленными концами палочки – хроматоидные тела, содержащие РНК и протеины. Для уточнения видовой принадлежности цисты окрашивают раствором Люголя, в результате чего выявляются 4 ядра кольцевидной формы.

Цикл развития. Человек заражается амебиазом перорально, проглатывая цисты паразита с пищевыми продуктами. Реже факторами передачи цист дизентерийной амебы могут быть предметы домашнего обихода (белье, посуда, игрушки, дверные ручки) и т.д. Распространению цист амеб способствуют синантропные мухи, реже тараканы, в кишечнике которых цисты сохраняют жизнеспособность 48-72 часа. В просвете толстой кишки циста сбрасывает оболочку, и паразит делится на восемь мелких клеток, превращающихся в мелкие вегетативные формы (рис. 21.1.б). Они могут вновь инцистироваться и выходить наружу. При ухудшении условий существования хозяина мелкие вегетативные формы превращаются в крупные, внедряются в слизистую кишечной стенки и вызывают образование язв. Погружаясь глубже, они превращаются в тканевые формы, которые могут попадать в кровь и разноситься по всему организму, вызывая образование абсцессов в печени, легких и других органах. У больного в фекалиях обнаруживаются как трофозоиты, так и цисты.

Патогенное действие, клиника. Различают инвазивный амебиаз и бессимптомное носительство. По клиническому течению различают кишечный амебиаз (амебная дизентерия) и внекишечный амебиаз. В 90% случаев заражение E. histolytica сопровождается бессимптомным носительством. При остром кишечном амебиазе продолжительность инкубационного периода составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. Стул обильный, кашицеобразный, 3-5 раз в сутки с незначительным количеством слизи и крови. В дальнейшем стул становится жидким, учащается до 15 раз в сутки, в нем появляется большое количество прозрачной стекловидной слизи. Вследствие глубокого поражения слизистой всех отделов толстого кишечника, развивается молниеносный амебный колит, который заканчивается летальным исходом в результате перфораций стенки кишки и развития перитонита. С течением времени болезнь переходит в хроническую стадию, которая без специфического лечения может длиться до 10 и более лет.

Внекишечный амебиаз проявляется развитием амебных абсцессов, которые могут формироваться практически в любом органе. Единичные или множественные абсцессы печени чаще образуются в ее правой доле. Левая доля поражается редко. Абсцесс содержит полужидкую массу желтовато-красного или шоколадного цвета, состо-

ящую из распавшихся тканей, лимфоцитов, эритроцитов и элементов соединительной ткани. При внекишечном амебиазе часто наблюдается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз и повышается СОЭ.

При кишечном амебиазе могут развиться перфорация стенки кишки, амебный аппендицит, кишечная непроходимость (в результате рубцевания язв), выпадение прямой кишки, кишечные кровотечения.

Эпидемиология. Источником инвазии служит человек, выделяющий зрелые цисты амеб. Как правило, это здоровые носители просветных форм амеб. Цисты сохраняют жизнеспособность при действии дезинфектантов (хлор, озон) в концентрациях, обычно применяемых на водоочестных станциях. Поэтому распространение цист может происходить через питьевую воду.

Механизм передачи амеб – фекально-оральный. Пути передачи – водный, алиментарный и контактно-бытовой. Носительство E. histolytica широко распространено среди населения всех стран, не зависимо от их географического расположения. Случаи амебной дизентерии регистрируются повсеместно, однако в тропической и субтропической зонах они встречаются значительно чаще, чем в странах с умеренным климатом. Ориентировочно около 500 млн человек в мире являются носителями E. histolytica; у 50 млн из них развивается амебная дизентерия, а у 5 млн она сопровождается внекишечными абсцессами; ежегодно около 100 тыс больных умирают от амебиаза.

Методы диагностики заболевания. Клинически амебиаз у больного можно заподозрить при соответствующих данных эпидемиологического анамнеза (пребывание больного в эндемичной по амебиазу местности) и наличии симптомов колита или гемоколита при умеренно выраженных признаках общей интоксикации.

Диагноз амебной дизентерии может считаться установленным только при обнаружении в испражнениях больного тканевых форм дизентерийной амебы и/или гематофагов. Материал должен просматриваться не позднее чем через 15-20 минут после его получения, желательно, с применением нагревательного столика, так как при охлаждении амебы быстро теряют подвижность и округляются.

При лабораторной диагностике необходимо отличать дизентерийных амеб от других амеб, обитающих в кишечнике человека. В диагностике внекишечного амебиаза широко используют инструментальные методы обследования (рентгенография и компьютерная томография, ультразвуковое исследование – УЗИ), которые позволяют выявить амебные абсцессы, характерным признаком которых является неполное их заполнение полужидким содержимым. Применяют

серологические методы исследования на основе иммуноферментного анализа – ИФА и непрямой реакции иммуно-флюоресценции – НРИФ.

Профилактика. Мероприятия по предупреждению заражения человека цистами дизентерийной амебы направлены на соблюдение правил личной гигиены (обмывание кипяченой водой овощей, фруктов; мытье рук перед едой, после посещения туалета; употребление для питья кипяченой воды; защита пищевых продуктов от синантропных мух, тараканов). Общественная профилактика направлена на выявление и лечение больных и цистоносителей, уничтожение мух, предупреждение загрязнения почвы и воды фекалиями больных амебиазом.

АМЕБЫ ГРУППЫ LIMAX. С 1966 г. стало известно, что болезнетворное действие могут оказывать свободноживущие амебы, объединяемые в сборную группу Limax. Встречаются повсеместно в почве, навозе животных. Патогенные для человека виды относятся к роду Acanthamoeba и к роду Naegleria.

АКАНТАМЕБЫ ***(Acanthamoeba sp.)*** возбудители протозооза, вызываемого различными видами свободноживущих амеб, проявляющегося поражением глаз, кожи и ЦНС.

Для человека патогенными являются 6 видов амеб, относящихся к роду Acanthamoeba: A. astronyxis и A. palestinensis поражают ЦНС, A. xatcxetti – глаза, A. polyphaga, A. castellanii и A. culbertsoni – ЦНС и глаза. Некоторые из них вызывают поражение кожи.

Морфология паразитов. Жизненный цикл акантамеб включает две стадии: трофозоит и цисту. Трофозоит имеет овальную, треугольную или неправильную форму; его размеры 10-45 мкм. Ядро одно с крупной эндосомой, имеется экстрануклеарная центросфера. Трофозоиты образуют узкие, шиловидные, нитевидные или шиповидные псевдоподии. Размер цист от 7 до 25 мкм. Цисты одноядерные, с многослойной оболочкой.

Цикл развития. Амебы рода Acanthamoeba – аэробы, обитают в почве и теплых пресноводных водоемах, преимущественно в придонном слое. При понижении температуры воды, изменении pH или подсыхании субстрата акантамебы инцистируются. Цисты устойчивы к высыханию, охлаждению и действию многих антисептиков в стандартных концентрациях.

Патогенное действие, клиника. У лиц с иммунодефицитными состояниями, особенно при ВИЧ-инфекции, акантамебиаз проявляется в манифестной форме (оппортунистическая инвазия). Чаще всего развиваются акантамебный кератит и поражения кожи.

Акантамебные поражения кожи могут быть первичными или

вторичными, развивающимися в след за поражением ЦНС. При первичном поражении амебы и их цисты, загрязненные водой, попадают на открытые ранки поверхности кожи. Вторичные поражения обусловлены диссеминацией амеб из первичного очага поражения. На месте пятен и узлов могут образовываться язвы, покрытые струпом.

Гранулематозный акантамебный энцефалит регистрируется крайне редко, вследствие заноса амеб в головной мозг гематогенным путем из первичных поражений в роговице глаза или в респираторном тракте. Инкубационный период обычно продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. В начальном периоде появляются головные боли, гемипарезы, сонливость, судороги, отмечаются нарушения психики. Развиваются очаговые симптомы поражения тех или иных отделов мозга. Часто наблюдается непостоянная лихорадка с подъемом температуры до 38°С. Заболевание постепенно прогрессирует, развивается коматозное состояние, которое приводит к летальному исходу.

Эпидемиология. Акантамебы – обычно свободноживущие животные, которые, попадая в организм человека, способны переходить к паразитизму и заканчивать в организме хозяина свой цикл развития, образуя цисты. Источник инвазии – внешняя среда. Человек заражается контактно-бытовым, водным и пищевым путями. Заболеваемость спорадическая. Заражение возможно во все сезоны года. Распространены повсеместно. Наиболее часто случаи заболевания регистрируются в странах с тропическим и субтропическим климатом.

Методы диагностики заболевания. Диагноз акантамебного кератита устанавливается на основании результатов микроскопического исследования на наличие вегетативных и цистных форм амеб в слезной жидкости, смывах и соскобах их язвенных поражений роговицы и склеры. Диагноз акантамебного поражения кожи устанавливается на основании обнаружения амеб и их цист в нативных и окрашенных препаратах, приготовленных из субстрата инфильтратов и биоптатов пораженных тканей. Наиболее эффективным методом диагностики амебного энцефалита служит исследование нативных препаратов спинномозговой жидкости, в которых определяются подвижные трофозоиты.

Профилактика заключается в соблюдении правил гигиены пользования контактными линзами. Нельзя хранить линзы в водопроводной воде или солевых растворах домашнего приготовления. Они должны храниться лишь в стерильных растворах, специально

приготовленных в офтальмологических учреждениях. Эти растворы необходимо менять, согласно инструкции по использованию контактных линз. Профилактика развития акантамебного поражения кожи и энцефалита заключается в соблюдении правил личной гигиены и ограничении контактов с местами обитания акантамеб.

НЕГЛЕРИЯ ***(Naegleria fowleri)*** – свободноживущая амеба, жизненный цикл которой включает амебоидный трофозоит, жгутиковую форму и цисту. Является возбудителем неглериоза – протозойного заболевания, проявляющегося поражением кожи, легких, глаз и центральной нервной системы.

Морфология паразита. Размер амебоидных стадий 15-40 мкм, двужгутиковых – 17-20 мкм. В цитоплазме трофозоитов хорошо видна сократительная вакуоль. Ее энергичная пульсация помогает отличать амеб от клеток организма хозяина. Неглерии передвигаются, выбрасывая короткие, широкие и прозрачные псевдоподии. Цитоплазма отчетливо подразделяется на экто-и эндоплазму. Цисты округлые, с гладкой двойной стенкой, размером 10-20 мкм.

Цикл развития. При наступлении неблагоприятных условий амебы легко инцистируются. В отличии от акантамеб, цисты неглерий менее устойчивы к высыханию.

Заражение человека амебами происходит при попадании их в ротовую и носовую полости с загрязненной водой. Из носоглотки через обонятельный эпителий амебы проникают в субарахноидальное пространство, откуда распространяются во все отделы мозга. В тканях мозга они локализуются вокруг кровеносных сосудов и быстро размножаются. Вследствие этого как в сером, так и в белом веществе мозга возникают кровоизлияния и некроз. Развивается первичный амебный менингоэнцефалит.

Патогенное действие, клиника. Инкубационный период продолжается 2-3 дня, реже 7-15 дней. Начало болезни внезапное. Вначале возникают нарушения вкусовых или обонятельных ощущений. Появляются головные боли, лихорадка, тошнота, рвота, судороги. Отмечается ригидность затылочных мышц. На слизистой оболочке глотки нередко образуются язвы. Выявляются симптомы менингита и энцефалита. Развивается отек легких. Вскоре наступает кома. В большинстве случаев в течение недели после появления первых симптомов больные погибают вследствие отека легких и остановки дыхания. N. fowleri так же, как акантамебы, может вызывать поражение кожи, легких и глаз. Наиболее тяжелым осложнением является развитие менингоэнцефалита в результате диссеминации возбудителей из первичного очага поражения на коже или глаза в

ЦНС.

Эпидемиология. Заражаются неглериями чаще всего молодые люди и дети, при купании в открытых водоемах, бассейнах и горячих ваннах. Цисты неглерий могут проникать в носовую полость. Неглерии распространены по всему миру, но чаще встречаются в районах с тропическим и субтропическим климатом.

Методы диагностики заболевания. Клиническая диагностика затруднена вследствие сходства симптомов первичного амебного поражения мозга с менингитом и менингоэнцефалитом бактериальной или вирусной этиологии. Принимают во внимание данные анамнеза (купание в богатых илом водоемах с теплой водой, контакт со сточными водами и т.д.). На компьютерных томограммах определяются признаки облитерации пазух среднего мозга и субарахноидальных пространств вокруг больших полушарий. Окончательный диагноз первичного амебного менингоэнцефалита устанавливается микроскопически.

Профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены. Особое внимание обращается на предотвращение заражения при купании в бассейнах и открытых водоемах, в которых температура воды составляет 35^{0}С и более.

21.3. ПАТОГЕННЫЕ ЖГУТИКОВЫЕ ЧЕЛОВЕКА

Тип Zoomastogota (жгутиковые) объединяет протист, у которых органеллами движения служат один или два жгутика, который представляет собой вырост цитоплазмы, внутри которого находится 9 пар микротрубочек, покрытых плазматической мембраной. В основании жгутика лежит базальное тельце, блефаропласт, содержащее белки и РНК. С ним, при помощи подвесной нити, связано парабазальное тельце (кинетопласт), в состав которого входит крупная митохондрия, содержащая ДНК прокариотного типа.

Тело жгутиковых сохраняет относительно постоянную форму. Сократительные вакуоли у всех паразитических форм отсутствуют. Размножение обычно бесполое (продольное деление надвое).

В жизненном цикле жгутиковых, имеющих кинетопласт, различают следующие стадии развития (рис. 21.2): трипомастигота – имеет ундулирующую мембрану со свободным жгутиком, кинетопласт расположен в заднем конце тела; эпимастигота – есть ундулирующая мембрана со свободным жгутиком, кинетопласт расположен перед ядром; промастигота – имеет только свободный жгутик, кинетопласт смещен в передний конец клетки; амастигота – имеет сферическую или овальную форму, жгутик очень короткий, при световой

микроскопии в клетке видно только ядро и большой кинетопласт.

Наибольшее медицинское значение имеют представители рода Leishmania, возбудители которого вызывают у человека лейшманиозы, рода Trypanosoma – возбудителей трипаносомозов, рода Trichomonas – возбудителей трихоманиазов и рода Lamblia – возбудителя лямблиоза.

ВОЗБУДИТЕЛЬ АНТРОПОНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА ***(Leishmania tropica)***. Описан П.Ф. Боровским в 1898 г. Антропонозный кожный лейшманиоз распространен в странах Ближнего Востока, Западной и Северной Африки, Индии (Западная часть).

Морфология паразита. Амастигота овальной формы размером 3-5 х 1-3 мкм, локализуется в клетках кожи, лимфатических узлах. Промастиготы веретенообразной формы 10-20 х 4-6 мкм, на переднем конце тела имеют жгутик, отходящий от кинетопласта.

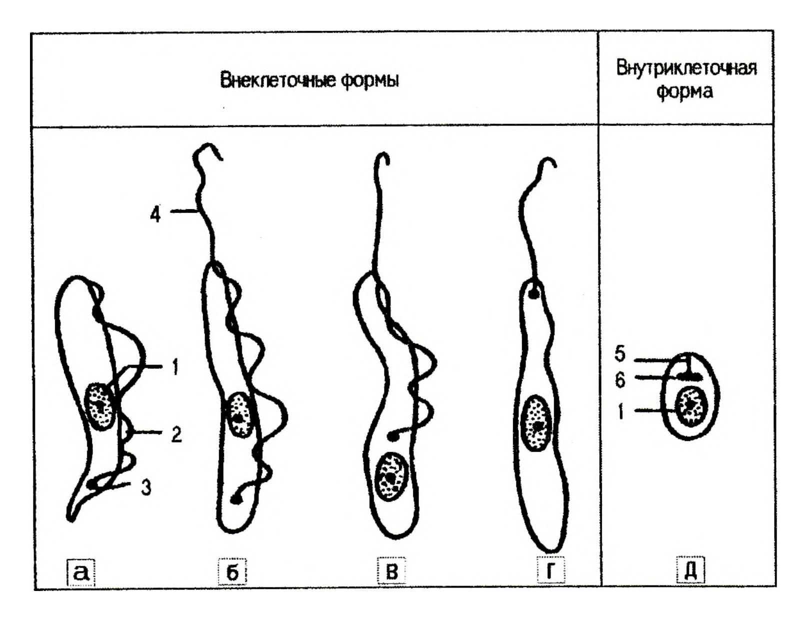


Рис. 21.2. Форма жизненного цикла жгутиковых, имеющих кинетопласт:
а - метациклическая (инвазионная) форм; б - трипомастигота; в - эпимастигота; д - амастигота (по Р. Найт, 1985, с изменениями).

Цикл развития паразита протекает в две стадии: амастигота – в организме человека, млекопитающего и промастигота – в организме москитов рода Phlebotomus (рис. 21.3.а, б). Способ заражения человека возбудителями кожного лейшманиоза только трансмиссивный через укус инвазированного москита (специфическая инокуляция). Москит, питаясь кровью на больном человеке или грызунах пустынь и полупустынь, инвазируется паразитом и через 6-8 дней становится заразным.

Патогенное действие, клиника. При антропонозном кожном лейшманиозе характерно образование округлых, долго незаживающих язв на открытых частях тела (на лице, конечностях). После заживления остаются рубцы и стойкий иммунитет на всю жизнь.

Эпидемиология. Источник инвазии – больной человек, а дополнительным резервуаром служит больная собака. Переносчик – Ph. sergenti.

Заболевание встречается в течение всего года. Антропонозный тип кожного лейшманиоза встречается преимущественно в городах и поселках. Заболевание носит спорадический характер, болеют преимущественно дети, а среди приезжих – люди всех возрастов.

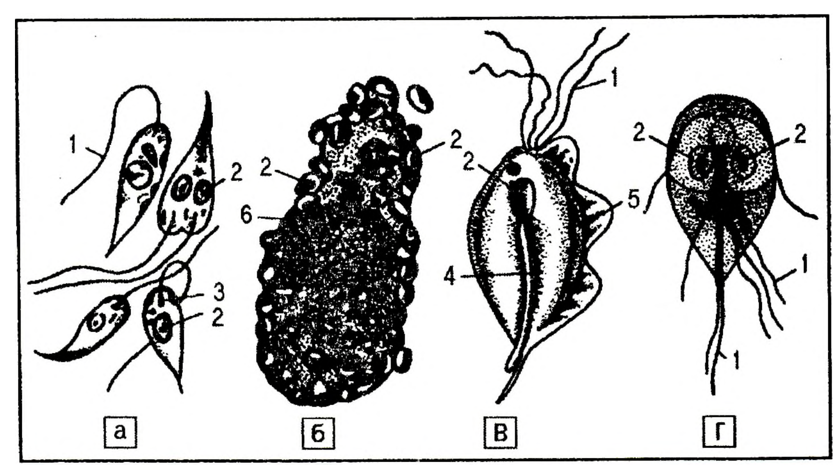


Рис. 21.3. Жгутиковые - паразиты человека:
а - лейшмания (промастигота); б - лейшмания (амастигота) в тканевой клетке; в - трихомонада (вегетативная форма); 1 - жгутик; 2 - ядро; 3 - кинетопласт; 4 - аксостиль; 5 - ундулирующая мембрана; 6 - ядро тканевой клетки, пораженной тканевыми формами лейшманий (по Е.Н. Павловскому, 1959).

Методы диагностики заболевания. Большое значение имеют анамнестические данные о пребывании больного в эндемичной территории. Материал для микроскопического исследования следует брать из края поражения или инфильтрата. Фиксированный мазок после окраски по Романовскому-Гимза исследуют обычным способом. При наличии язв или гранулем материал берется из краевого инфильтрата.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении амастигот лейшманий в материале, полученном со дна язв и из краевого инфильтрата. С этой целью пораженный участок кожи сжимают пальцами, чтобы обескровить, затем производят надрез эпидермиса скальпелем и концом его соскабливают кусочек инфильтрата со стенок и дна разреза. Полученный материал переносят на предметное стекло и окрашивают. Часть соскоба в некоторых случаях засевают на среду NNN-агар, что позволяет уточнить диагноз получением культуры лейшманий.

Профилактика. Рекомендуется использование репеллентов, проведение прививок живой культурой L. tropica. Однако стандартизированная вакцина пока не создана. Общественная профилактика направлена на выявление и лечение больных, накладывание на лейшманиомы (язвы) повязок, чтобы не допустить заражение москитов. Проводятся мероприятия по уничтожению москитов.

ВОЗБУДИТЕЛИ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА *(Leishmania major)*. Зоонозный кожный лейшманиоз встречается в странах Северной и Западной Африки и Азии, в Туркмении, Узбекистане. Возбудитель морфологически не отличается от L. tropica.

Патогенное действие, клиника. Инкубационный период продолжается от недели до 1-1,5 месяца (чаще всего 10-20 дней). Заболевание начинается с появления в месте укола москита бугорка, величина которого в начале составляет 2-4 мм, а ко второму дню 8-10 и даже до 15 мм в диаметре. Через 1-2 недели бугорок подвергается центральному некрозу и образуется язва диаметром 2-4 мм. Язва малоболезненная, а появление ее болезненности свидетельствует о присоединении вторичной бактериальной гнойной флоры. Процесс рубцевания от момента появления папулы занимает от 2 до 5-6 месяцев. После перенесенного заболевания развивается стойкий иммунитет, как к зоонозной, так и антропонозной формам кожного лейшманиоза.

Эпидемиология. Природным резервуаром L. major служат грызуны, в норах которых выплаживаются москиты. Человек не играет эпидемиологической роли в качестве источника инвазии. В Туркмении

местное население переболевает лейшманиозом еще в детском возрасте.

Методы диагностики заболевания такие же, как и при антропонозном кожном лейшманиозе.

Профилактика. Борьба с москитами, проводимая путем обработок домов инсектицидами, мало эффективна. Высоко эффективной мерой профилактики считается лейшманизация – искусственное заражение (прививка) вирулентном штаммом L. major. Хороший эффект был получен после проведения сезонной (июль - август) химиопрофилактики антималярийным препаратом пириметамином по 0,1 г.

ВОЗБУДИТЕЛИ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА (*L. donovani*). Заболевание известно под названием кала-азар.

Морфология паразита. По морфологическим особенностям возбудитель не отличается от других видов лейшманий.

Цикл развития. В жизненном цикле проходят стадию амастиготы в организме человека, млекопитающих и промастиготы – в организме переносчика (различные виды москитов рода Phlebotomus).

Способ заражения трансмиссивный, путем специфической инокуляции при укусе зараженного москита. Источником инвазии при индийском лейшманиозе является сам больной человек, при средиземноморско-среднеазиатском – больные собаки, шакалы, лисицы, суслики и при восточно-африканском – больной человек и грызуны пустынь. Описаны случаи передачи возбудителей при переливании крови.

Патогенное действие, клиника. Наиболее часто болеют дети до 12 лет. Заболевание сопровождается непериодическим повышением температуры, увеличением селезенки и печени, уменьшением содержания эритроцитов в крови. При отсутствии лечения заболевание заканчивается смертью. Инкубационный период продолжается от 3 недель до 12 месяцев. Заболевание начинается постепенно. В период разгара заболевания отмечается лихорадка, увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов. Характерно нарушение функции пищеварительного тракта (диарея). Гиперспленомегалия может привести к развитию инфаркта селезенки. Переболевшие приобретают стойкий и длительный иммунитет.

Эпидемиология. Кала-азар – антропоноз. Источник заражения – больной человек. Наибольшая заболеваемость регистрируется среди детей 5-9 лет. Переносчик – москит Ph. argentipes. Индийский висцеральный лейшманиоз отмечается в восточных штатах Индии, Пакистане, Бангладеш, Непале. Средиземноморско-среднеазиатский

висцеральный лейшманиоз регистрируется очагами в Греции, Испании, Португалии, Франции, Югославии, на Ближнем Востоке, в северо-западных районах Китая, в ряде стран Латинской Америки, спорадически – в Средней Азии и Закавказье. Восточно-африканский висцеральный лейшманиоз встречается в Судане, Кении, Сомали, Эфиопии, Уганде, Чаде.

Методы диагностики заболевания. Диагноз основывается на обнаружении лейшманий в пунктатах костного мозга из грудины, лимфатических узлов, редко – селезенки, печени. Для получения культуры паразитов проводят посев материала на среду NNN. Для серодиагностики применяют реакцию непрямой иммунофлуоресценции, реакцию энзиммеченных антител с антигеном из культуры лейшманий.

Профилактика висцерального лейшманиоза направлена на раннее выявление и лечение больных, борьбу с москитами, защиту людей от их нападения, а также оздоровление природных очагов, лечение (или уничтожение) больных собак.

ВОЗБУДИТЕЛИ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА НОВОГО СВЕТА *(L. mexicana mexicana)*. Кожный лейшманиоз Нового Света является трансмиссивным заболеванием с выраженной природной очаговостью.

Цикл развития. Способ заражения трансмиссивный (специфическая инокуляция). Природным резервуаром и источником инвазии для возбудителей кожного лейшманиоза Нового Света являются различные виды диких крыс, мышей, обезьян, ленивцев, цепкохвостых медведей и другие обитатели влажных тропических лесов. В роли переносчиков выступают москиты из родов Lutzomya и Psychodopygus.

Патогенное действие, клиника. Заболевание характеризуется более глубоким поражением кожи и в 10-20% случаев слизистых оболочек носа, рта, глотки, гортани и реже – половых органов с развитием деструктивных воспалительных изменений.

Эпидемиология. Заболевание регистрируется во всех странах Латинской Америки и в южных районах США.

Методы диагностики заболевания. Лабораторная диагностика такая же, как и при кожном лейшманиозе Старого Света. Применяются также серологические реакции (непрямой иммунофлуорисценции, энзиммеченых антител, внутрикожная проба с лейшманиозным антигеном).

Профилактика направлена на выявление и лечение больных, обеспечение защиты людей в очаге от нападения москитов, уничтожение переносчиков заболевания с помощью инсектицидов.



Рис. 21.4. Южноамериканский лейшманиоз (по Manson-Bahr, 1993).

ВОЗБУДИТЕЛЬ БРАЗИЛЬСКОГО КОЖНО-СЛИЗИСТОГО ЛЕЙШМАНИОЗА *(Lu. wellcomei)*. Болезнь встречается в лесных ландшафтах Центральной и Южной Америки. Наиболее часто заболевание отмечается в Бразилии.

Патогенное действие, клиника. Инкубационный период занимает от 14 дней до 4 месяцев. На слизистой носа и ротовой полости образуются мелкие изъязвляющиеся узелки, переходящие в полипозные разростания (рис. 21.4). Нос у больного обычно утолщается, деформируется ("нос тапира"). Наиболее серьезным осложнением является метастазирование в назофаренгиальную область. В результате развиваются новые поражения в слизистых оболочках носа, глотки, гортани и реже – половых органов. Особенно частой диссеминацией характеризуются штаммы, циркулирующие в Южной части Бразилии и Парагвае. Заболевание носит хронический характер и может длиться годами. Может наступать кахексия, сепсис и летальный исход.

ВОЗБУДИТЕЛЬ АФРИКАНСКОГО ТРИПАНОСОМОЗА *(Trypanosoma gambiense)*, трансмиссивного заболевания, для которого характерны лихорадка, наличие сыпи (экзантем), лимфаденитов, кахексии и развития летаргии на поздних стадиях болезни. Гамбийская трипаносома впервые описана в 1902 г. в крови и в 1903 г. в спинномозговой жидкости больного. Для нее человек является основным хозяином, а дополнительным – возможно, служат свиньи. В роли переносчиков выступают мухи Glossina palpalis, Glossina tachinoides.

Морфология паразита. Тело изогнутое, ссуженное на обоих концах, снабжено жгутиком и ундулирующей мембраной. Длина тела 15-40 мкм, ширина – 1,4-2 мкм.

Цикл развития. В жизненном цикле трипаносомы проходят стадии трипомастиготы в организме человека и эпимастиготы в организме переносчика (мух це-це). Основным хозяином является чело-

век, а дополнительным – свиньи. Переносчиком служат кровососущие мухи це-це. Они нападают в светлое время суток в открытой природе. Кровь пьют и самцы и самки. Трипаносомы попадают в кровь человека при укусах инвазированной мухи це-це. На 10-12 день трипаносома мигрирует в желудок, в слюнные железы, где трансформируются в широкие эпимастиготные стадии. Последние размножаются и превращаются в мелкие метацентрические стадии, которые способны инвазировать человека, попадая в его кровь со слюной мухи це-це при кровососании. Развитие трипаносом в переносчике продолжается 15-35 дней. После заражения муха це-це способна передавать трипаносом на протяжении всей жизни.

Патогенное действие, клиника. Паразитирование трипаносом у человека и млекопитающих сопровождается циклическими подъемами интенсивности инвазии за счет их размножения, изменениями антигенных свойств паразита. Под действием антител, образующихся под влиянием паразитарных антигенов, многие трипаносомы гибнут, интенсивность инвазии снижается. Выжившие трипаносомы укорачиваются и начинают вырабатывать другие антигены. Укороченные формы паразита в организме переносчика – мухи це-це – приобретают удлиненную форму, инвазионную для человека. Изменения формы тела и смена антигенных свойств паразита повторяются многократно.

У больного трипаносомозом отмечается мышечная слабость, истощение, умственная депрессия, сонливость. Сонная болезнь без лечения протекает 5-7 лет и заканчивается обычно смертью больного.

Способ заражения человека африканскими трипаносомами трансмиссивный и гемотрансфузионный.

В течение болезни выделяют 2 стадии: гемолимфатическую и менингоэнцефалитическую (терминальную или сонную болезнь).

Гемолимфатическая стадия наступает через 1-3 недели после инвазирования и связана с распространением трипаносом по организму из мест их первичного внедрения.

Менингоэнцефалитическая стадия развивается через несколько месяцев или лет и характеризуется поражением центральной нервной системы. В терминальной фазе усиливается умственное расстройство, появляются судороги, гемопорезы, недержание мочи и стула. Болезнь заканчивается смертью при явлениях кахексии и целебральной комы.

Эпидемиология. Гамбийская форма трипаносомоза является преимущественно антропонозом. Основным источником инвазии служит человек, дополнительным – свинья. Возбудитель передается от человека к человеку кровососущими мухами це-це. Летальность

носит сезонный характер. Пик ее приходится на сухой сезон года, когда мухи це-це концентрируются около оставшихся водоемов. Гамбийская трипаносома встречается в странах Западной и Центральной Африки (Гамбия, Камерун, Уганда, Нигерия, Заир, Ангола).

Методы диагностики заболевания. Лабораторная диагностика основывается на обнаружении трипаносом в мазках пунктата лимфатических узлов, спинно-мозговой жидкости, костного мозга, периферической крови, взятых в лихорадочный период болезни. Из иммунологических методов диагностики наиболее чувствительны реакция связывания комплемента и реакция флуоресценции антител.

Профилактика. Эффективной считается личная химиопрофилактика препаратом ломидином (1 раз в 6 мес. по 4 мг/кг внутримышечно) в очагах гамбийского трипаносомоза. Проводится выявление и лечение больных, предохранение населения от укусов мух це-це. В плане общественной профилактики рекомендуется проведение обследования населения и выявление больных в начальной стадии заболевания, уничтожение мух, проведение барьерной расчистки территорий от растительности с целью создания препятствий вторжению мух в места обитания человека.

РОДЕЗИЙСКАЯ ТРИПАНОСОМА *(Trypanosoma rhodesiense)* описана в 1909-1912 гг. Для нее основным резервуаром является лесная антилопа, дополнительным – различные дикие животные, иногда крупный рогатый скот и человек. Переносчиками служат мухи Glossina morsitans, Glossina pallidipes и др.

Патогенное действие, клиника сонной болезни родезийского типа отличаются более острым и тяжелым течением. Инкубационный период короче, чем у гамбийской формы. Период лихорадки более длителен. Быстро нарастают слабость и истощение. Более выражены поражения сердца. Лимфатические узлы поражаются реже. Трипаносомы в крови появляются рано. Характерно поражение ЦНС, которое часто не успевает развиться вследствии быстрого наступления летального исхода (примерно через год, а иногда через несколько недель после начала болезни).

Эпидемиология. Родезийская форма сонной болезни – типичный зооноз. Основной резервуар инфекции в природе – лесные антилопы. Человек заражается во время работ в ненаселенных пунктах. Чаще заболевают мужчины. Заболевание встречается в странах Восточной и Южной Африки (Эфиопия, Уганда, Кения, Танзания, Зимбабве, Ботсвана). Обычно родезийская форма трипаносомоза регистрируется в виде спорадических случаев у охотников, туристов и т.п. во

время пребывания человека на территории природных очагов. В связи с интенсивной миграцией людей, вызванной социальными конфликтами, в лагерях беженцев стали выявляться случаи микстинфекций, вызванный T. gambiense и T. rhodesiense.

Методы диагностики заболевания проводятся так же, как при гамбийской форме.

Профилактика и меры борьбы такие же, как при гамбийской форме трипаносомоза.

ВОЗБУДИТЕЛЬ АМЕРИКАНСКОГО ТРИПАНОСОМОЗА ***(Trypanosoma cruzi)*** или болезни Шагаса – трансмиссивного заболевания, характеризующегося природной очаговостью.

Морфология паразита. Возбудитель впервые описан G. Chagas в 1907 г. Длина паразита в крови человека составляет 15-20 мкм. Тело часто изогнуто в виде буквы S. Свободный жгутик ундулирующей мембраны составляет около 1/3 длины тела.

Цикл развития. В течение жизненного цикла трипаносомы проходят стадии трипомастиготы и амастиготы в организме человека и млекопитающих (броненосец, опоссум, муравьед, лиса, морская свинка и др.), являющихся природными резервуарами возбудителя, и эпимастиготы в организме клопов родов Triatoma, Panstrongylus, выступающих в роли переносчиков возбудителя. В организме человека, млекопитающих трипаносомы, проникнув в клетки тканей, утрачивают жгутик и превращаются в амастиготу овальной формы диаметром около 2 мкм. Последние в пораженных клетках образуют псевдоцисты. В дальнейшем амастиготы превращаются в трипомастиготы, для которых характерна S-образная форма, ундулирующая мембрана со свободным жгутиком. Трипомастиготы поступают в кровь, но не размножаются. Клопы при сосании крови заглатывают паразитов в кишечник, где трипомастиготы трансформируются в эпимастиготы. Последние размножаются делением внеклеточно. Спустя 10-30 дней в прямой кишке клопа появляются инвазионные трипомастиготы, которые с экскрементами выделяются наружу.

Патогенное действие, клиника. Патогенное действие выражается в развитии миокардита, кровоизлияниях в мозговые оболочки, менингоэнцифалита. Болезнь поражает, в основном, детей младшего возраста, у которых протекает остро. В старшем возрасте заболевание переходит в хроническую форму.

Заражение человека возбудителем происходит по типу специфической контаминации. Трипаносомы, попавшие на поверхность тела с фекалиями клопов, проникают через поврежденную кожу, слизистые оболочки в области укуса. Заражение трипаносомами возможно при

переливании крови, а также трансплацентарно при беременности.

На месте первичного внедрения трипаносомы фагоцитируются макрофагами и интенсивно в них размножаются. Через 7-14 дней после заражения у части больных возникает фурункулоподобный инфильтрат (шагома). На 4-6 недели после заражения происходит гематогенная диссеминация паразитов и наступает генерализация процесса. Псевдоцисты могут образовываться в клетках всех тканей, в гладких мышцах кишечника. Появляются недомогание, головная боль, озноб, температура тела повышается до 38-40 ^{0}C. Острая стадия продолжается в течение 4-6 недель.

Поражение периферической нервной системы сопровождается судорогами, параличами. В терминальном периоде болезнь нередко усложняется менингоэнцефалитом.

Эпидемиология. Заболевание распространено во всех странах Америки от 420 с.ш. до 430 ю.ш., наиболее часто регистрируется в Бразилии, Аргентине, Венесуэле, Боливии, Гватемале, Колумбии, Гондурасе, Парагвае, Уругвае, Эквадоре, Чили, Коста-Рике, Панаме. Число больных составляет 18 млн., в том числе до 200 тыс. новых случаев ежегодно.

Методы диагностики заболевания. В эндемичных районах болезнь Шагаса можно заподозрить на основании клинических симптомов (шагома, поражение сердца и др.).

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении трипаносом в мазках крови, спинномозговой жидкости и др. Для серологической диагностики применяется реакция связывания комплемента с антигеном из сердечной мышцы инвазированных животных. Используется также внутрикожная проба на специфический антиген.

Помимо трансмиссивного пути передачи, возможно заражение T. cruzi алиментарным путем (с молоком матери), при гемотрансфузиях, через амниотическую жидкость.

Профилактика основана на мерах по уничтожению клопов-переносчиков, исключению условий возможности нападения на человека клопов, обследованию доноров с помощью реакции РСК для предотвращения передачи трипаносом при переливании крови.

ТРИХОМОНАДА УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ***(Trichomonas vaginalis)*** – возбудитель мочеполового трихомоноза, паразитирует только в организме человека, поражающий у женщин уретру, вагину и другие отделы половой системы, а у мужчин – уретру, предстательную железу и придатки яичек.

Морфология паразита. Форма тела овальная или веретеновидная, размеры тела 4-32 x 2-14 мкм. Ядро овальное, находится у переднего

расширенного конца тела (рис. 21.3.в). Спереди от ядра отходят 4 свободных жгутика и ундулирующая мембрана. Тело пронизано опорным стержнем (аксостиль), состоящим из микротрубочек и заканчивающимся заостренным концом на заднем конце тела. Питается осмотически растворенными в вагинальном секрете веществами, иногда может заглатывать бактерии, эритроциты. Размножается делением надвое, иногда сразу на четыре дочерние особи. Паразит существует только в вегетативной форме (трофозоит). Встречается повсеместно.

Цикл развития. Трихомонада обитает у женщин во влагалище и шейке матки, у мужчин – в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, предстательной железе. Зараженность женщин составляет 20-40 %, мужчин – 15 %. Трихомонада, тесно контактируя с эпителием мочеполовой системы, вызывает возникновение мелких воспалительных очагов под эпителиальным слоем, а также слущивание поверхностных клеток слизистой оболочки. Заболевание у мужчин, как правило, завершается спонтанным выздоровлением, примерно через 1 месяц, а у женщин протекает несколько лет.

Патогенное действие, клиника. Инкубационный период урогенетального трихомоноза 7-10 дней, но иногда варьирует от 3 - 4 дней до 1 месяца и более. Различают острое и хроническое течение болезни и трихомонадоносительство. Острое течение заболевания характеризуется развитие гиперемии покровов влагалища, появлением пенистых выделений серо-желтого цвета с примесью крови, зуда и жжения в области наружных половых органов, болезненности во время полового акта. При манифестной форме инвазии у мужчин трихомонады вызывают персистирующий или рецидивирующий трихомонадный уретрит. Важное значение имеет способность T. vaginalis фагоцитировать гонококки, хламидии, вследствии чего затрудняется лечение и возникает возможность развития рецидивов гонореи. Заражение трихомонадами отмечается с наступлением половой зрелости человека. Среди обследованных лиц частота обнаружения паразитов составляет от 0,5 до 80 %. Передача трихомоноза происходит только половым путем.

Эпидемиология. Источник инвазии – больной человек. Единственный путь передачи возбудителя – половой. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется более 333 млн. новых случаев заболеваний. Распространенность заболевания среди женщин достигает 30-50%. Уровень заболеваемости мужчин колеблется от 6 до 10%, а у больных гонореей – до 19%, при бесплодии – от 4 до 10%.

Методы диагностики заболевания. Диагностика основывается

на обнаружении трихомонад в мазках из влагалища, мочеиспускательного канала и шейки матки. Проводится исследование нативного и окрашенного препаратов, а также посев материала на питательную среду.

Профилактика основывается на выявлении и лечении больных трихомонозом, проведении санитарно-просветительной и воспитательной работы среди населения. Индивидуальная профилактика заключается в использовании презервативов. Для специфической профилактики трихомоноза у женщин применяют вакцину солкотриховак.

ТРИХОМОНАДА КИШЕЧНАЯ ***(Trichomonas hominis)*** – возбудитель кишечного трихомоноза, проявляющегося симптомами колита и энтероколита.

Морфология паразита. Возбудитель имеет овальную форму тела с заостренным шиповидным выростом на заднем конце тела размером 6-14 х 4-7 мкм. Ядро лежит у переднего конца. Между ядром и передним краем находится несколько мелких скученных вместе блефаропластов. От них отходят четыре свободных жгутика и ундулирующая мембрана. Ундулирующая мембрана распространяется на всю длину тела. Аксостиль гиалиновый, толстый, с осторозаканчивающимся концом. Парабазальное тело небольшое, эллипсоидное. Цист не образует.

Цикл развития. Кишечные трихомонады существует в виде вегетативных форм, которые локализуются в толстом отделе кишечника человека.Размножается продольным делением надвое. Живет в толстых кишках человека. Заражение происходит при проглатывании трихомонады с пищей или водой.

Патогенное действие, клиника. Кишечную трихомонаду относят к условно-патогенным организмам. Под действием ряда факторов они могут приобретать патогенные свойства и вызывать манифестные формы кишечного трихомоноза.

Эпидемиология. Кишечные трихомонады распространены в регионах с тропическм и субтропическим климатом. В жидких фекалиях при температуре 16-22^{0}С могут сохраняться до 100 часов. В водопроводной воде трихомонады погибают в течение 15-30 минут. В подсолнечном масле, мармеладе, чае сохраняются живыми несколько минут. В рыбе и мясе они могут выживать в течение нескольких суток. Основные пути передачи – пищевой и водный.

Методы диагностики заболевания. Диагноз устанавливается при наличии соответствующей клинической картины и обнаружении трихомонад в жидких испражнениях методом нативного мазка.

Движение паразитов энергичные, толчкообразные. Колебания краевого жгутика и вместе с ним мембраны заметны в виде волн. В цитоплазме содержатся многочисленные бактерии, иногда и эритроциты. Паразиты с заглоченными эритроцитами имеют более крупные размеры. На фиксированном и окрашенном по Гейденгайну препаратах у трихомонад рассматривается ундулирующая мембрана и жгутики.

Профилактика направлена на предотвращение фекального загрязнения пищевых продуктов и воды, других объектов внешней среды, строгое соблюдение правил личной гигиены.

ТРИХОМОНАДА РОТОВАЯ ***(Trihomones tenax)*** – паразит ротовой полости человека, обнаруживаемый в зубном налете, отделяемом десневых карманов при пародонтозе и в патологических выделениях, при гнойных заболеваний челюстей, миндалин, легких, в анацидном и гипоацидном содержимом желудка.

Морфология паразита. Тело паразита эллипсоидное, овальное, размером 14-18 x 12-15 мкм. По морфологии ротовая трихомонада имеет некоторое сходство с кишечной. Основные отличия ее от последней выражаются в том, что аксостиль у ротовой трихомонады тонкий, а ундулирующая мембрана более короткая.

Патогенное действие, клиника. Патогенное значение ротовой трихомонады изучено не достаточно. Известны случаи хронических бронхитов и эозинофильных пневмоний, обусловленных аспирацией T. tenox из ротовой полости и глотки, при которых в мокроте и содержимом бронхов обнаруживалось большое количество трихомонад.

ЛЯМБЛИЯ ***(Lamblia intestinalis)*** – возбудитель лямблиоза человека. Паразит описан в 1859 г. Д.Р. Лямблем. Обитает в просвете тонкой кишки. Протозооз, протекающий как в виде латентного паразитоносительства, так и в манифестных формах с преимущественным поражением тонкого кишечника.

Морфология паразита. В жизненном цикле проходит две стадии: вегетативную (трофозоит) и цисту. Трофозоит имеет грушевидную форму с заостренным задним концом, длиной 10-25 мкм и шириной 8-12 мкм при толщине 3 мкм (рис. 21.3.г). Паразит двухъядерный, обладает двумя присасывательными дисками, расположенными на передней части вентральной поверхности, и четырьмя парами симметрично расположенных жгутиков. Дисками паразит прикрепляется к клеткам эпителия ворсинок и крипт двенадцатиперстной и тонкой кишок. Питание осуществляется посредством пиноцитоза через дорсальную поверхность тела и через центральную область присасывательного диска. Трофозоиты не проникают в эпителиальные

клетки, однако присасывательные диски образуют углубления на микроворсинчатой поверхности клеток. Паразиты размножаются бинарным делением. Цисты овальной формы размером 8-12 х 7-10 мкм. В зрелой цисте обнаруживается 4 ядра. Образование цист происходит в дистальном отделе тонкой кишки и в ободочной кишке. Цисты устойчивы во внешней среде в течение нескольких недель.

Цикл развития. Способ заражения – пероральный. Заглатывание цист возможно при употреблении в пищу немытых овощей, фруктов, воды, взятой из случайных источников. При заглатывании в организме человека происходит экцистирование паразита в двенадцатиперстной кишке, где из каждой цисты образуется два дочерних трофозоита.

Основным источником инвазии является человек, зараженный лямблиями. Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный. Цисты передаются водным путем, где паразиты остаются жизнеспособными до 3 месяцев при температуре воды 4-20^0 С. Контактно-бытовой путь характерен для детских дошкольных учреждений. Пищевой путь менее значим. Наиболее часто заражаются лямблиями дети в возрасте до 9 лет. Мальчики заражаются в 2-3 раза чаще, чем девочки.

Лямблии могут встречаться у здоровых людей (бессимптомное носительство), но нередко вызывают воспалительные процессы в тонкой кишке. Большое количество лямблий, покрывающих обширные поверхности кишечной стенки, нарушает процессы всасывания и пристеночного пищеварения.

Патогенное действие, клиника. Воздействие на организм хозяина многообразно. При прикреплении лямблий происходит уплотнение ворсинок, гиперплазия лимфоидной ткани, инфильтрация слизистого и подслизистого слоев кишки макрофагами. Нарушается всасывание питательных веществ (жиров, жирорастворимых витаминов, D-ксилозы, цианокобаламина). Нарушение активности ферментов (инвертазы, лактазы) проиводит к усилению бродильных процессов. Лямблии находятся в антогонистических отношениях с граммотрицательными бактериями, а грамположительные бактерии и дрожжеподобные грибки создают благоприятные условия для размножения лямблий.

Клинические проявления лямблиоза характеризуются полиморфизмом симптоматики. Выраженные случаи заболевания встречаются гораздо реже, чем бессимптомные или стертые. Клинически выраженная инвазия проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта. Больных беспокоит тошнота, отрыжка при приеме пищи, изжога, снижение аппетита, схваткообразные боли в животе.

Эпидемиология. Лямблиоз распространен повсеместно, и во многих странах он относится к числу наиболее частых кишечных паразитозов человека.Распространение лямблий повсеместное. Средняя зараженность ими достигает 10%. Дети в детских коллективах заражены до 40-50%, что связано с большой степенью контакта при недостаточности санитарных навыков, так и, вероятно, большей их восприимчивостью к заражению. С фекалиями один больной или носитель выделяет в сутки огромное количество цист (более 10 млн. в 1 г).

Методы диагностики заболевания. Лабораторная диагностика проводится путем микроскопии дуоденального содержимого, где выявляются только трофозоиты, и свежих фекалий, в мазке которых можно обнаружить цисты и трофозоиты (в жидком стуле). Вегетативные формы лямблий можно обнаружить в жидком кале при поносах. Для обнаружения цист исследуют мазки, приготовленные из кашецеобразного кала, которые окрашивают раствором Люголя.

Профилактика строится на строгом соблюдении правил личной гигиены, уничтожении механических переносчиков (мух, тараканов), особенно в детских учреждениях. Общественная профилактика направлена на предотвращение фекального загрязнения внешней среды, воды, пищевых продуктов, а также проведение санитарно-профилактических мероприятий.

21.4. ПАТОГЕННЫЕ СПОРОВИКИ ЧЕЛОВЕКА

Тип споровиков (Sporozoa Leuckart, 1879) включает свыше 4000 видов. К типу Sporozoa относятся исключительно внутриклеточные паразитические одноклеточные, жизненный цикл которых включает два вида бесполого размножения (шизогония и спорогония) и половой процесс. Основными паразитами человека являются представители родов Cryptosporidium, Pneumocystis,Toxoplasma, Plasmodium и др.

Для споровиков характерно наличие специфических клеточных ультраструктур. Все споровики – паразиты. В связи с обитанием в специфической среде организма хозяина споровики в процессе эволюции утратили ряд органоидов. У многих видов интенсифицировались процессы размножения. Бесполое размножение часто чередуется с половым.

Жизненный цикл многих споровиков завершается в одном хозяине. Их распространение среди популяции хозяев связано с выходом во внешнюю среду, в которой они переживают в виде спорулированных ооцист, окруженных плотной защитной оболочкой. Гетероксегенные споровики, развитие которых происходит со сменой хозяев, передаются

от одного хозяина другому без выхода во внешнюю среду. У таких видов споры в жизненном цикле не образуются. Эти виды распространяются путем передачи спорозоитов, гамонтов или тканевых цист.

Споровики очень широко распространены и паразитируют у представителей почти всех классов многоклеточных животных. Они обитают главным образом внутри клеток хозяина и в процессе своей жизнедеятельности нарушают их функции, вызывая тяжелые заболевания.

КРИПТОСПОРИДИЯ ***(Cryptosporidium parvum)*** – кишечная кокцидия, имеющая меньшие размеры по сравнению с другими видами кокцидий, поражает верхний слой эпителия кишечника. В организме человека одновременно происходят половой и бесполый пути развития. Криптоспоридии вызывают у млекопитающих и человека криптоспоридиоз – протозойное заболевание, протекающее с поражением слизистых оболочек пищеварительной системы и проявляющееся профузной диареей, синдромом мальабсорбции, потерей массы тела. В начале 80-х гг. было установлено, что криптоспоридиоз в тяжелой форме часто проявляется у лиц с иммунодефицитом и представляет реальную угрозу для жизни ВИЧ-инфицированных людей.

Источником инвазии для человека являются домашние животные (телята, поросята, ягнята, собаки, кошки и др.). Человек заражается от животных. Ооцисты устойчивы в окружающей среде. Восприимчивость к криптоспоридиозу невелика.

Морфология паразита. C. parvum – единственный вид криптоспоридий, патогенный для человека. Ооцисты этого простейшего представляют собой овоидные, эллипсовидные или сферические образования, покрытве двухслойной оболочкой (рис. 21.5.а). Диаметр ооцист колеблется от 2,5 до 7 мкм. На полюсе, которым ооциста прикрепляется к клетке хозяина, имеется кнопкообразная прикрепительная органелла. Внутри ооцисты находится 4 спорозоита.

Цикл развития криптоспоридий включает характерную для Sporozoa триаду процессов: мерогонию, гаметогонию и спорогонию. Он завершается с участием одного хозяина.

Мерогония начинается после кратного периода роста спорозоитов, которые превращаются в вегетативные формы – трофозоиты (рис. 21.5.б,в). Ядро делится на несколько частей, и образуется многоядерная клетка – меронт (шизонт). Меронт распадается на 8 мерозоитов, которые выходят в просвет кишки и прикрепляются к поверхности эпителиальных клеток, округляются и дают начало новому циклу бесполого размножения. Через трое суток после заражения мерозоиты приступают к половому размножению – гаметогонии.

Гаметогония начинается после внедрения мерозоитов в клетки хозяина, которые дают начало гамонтам, развитие которых происходит внутриклеточно. В процессе развития гамонты превращаются в зрелые гаметы. Для криптоспоридий характерна оогамия. В результате слияния микро- и макрогамет образуется зигота, вокруг которой

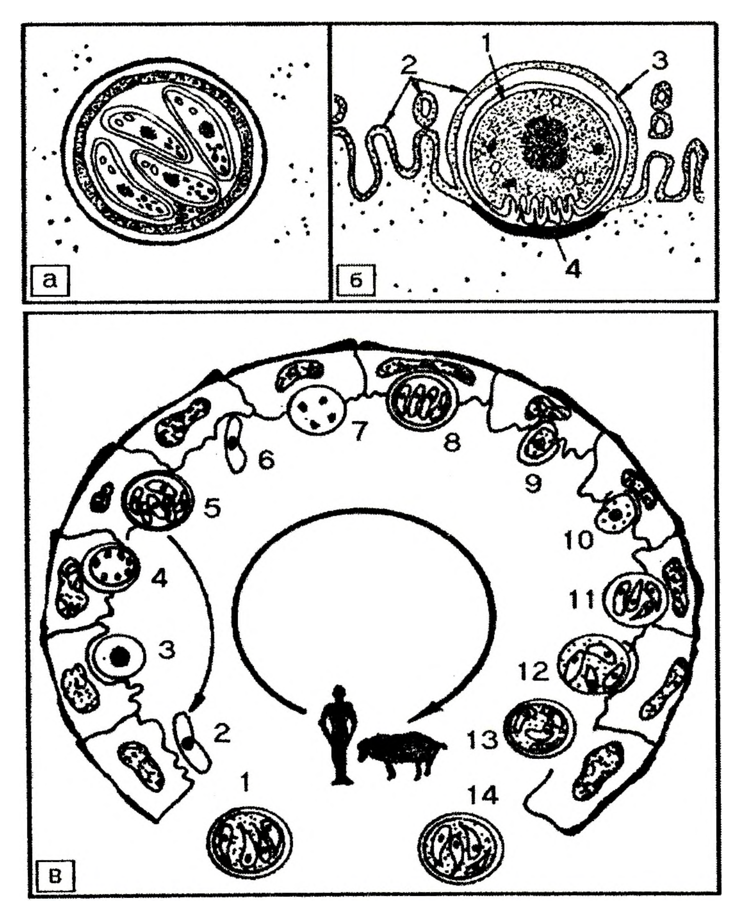


Рис. 21.5. Криптоспоридия и ее жизненный цикл:
а - ооциста; б - трофозоит (1 - оболочка; 2 - микроворсинки; 3 - паразитофорная вакуоль; 4 - питающая органелла); в - схема жизненного цикла (1 - ооциста; 2 - спорозоит; 3 - трофозоит; 4 - делящийся шизонт; 5 - зрелый шизонт с мерозоитами; 6 - мирозоит; 7 - делящийся шизонт II типа; 8 - зрелый шизонт II типа; 9-13 - гамето- и спорогония; 14 - инвазионная циста) (по А.Я. Лысенко, М.В. Лавдовская, 1992).

формируется ооциста, покрытая плотной оболочкой.

Спорогония у криптоспоридий происходит в организме хозяина. Внутри ооцисты формируются спорозоиты (споруляция). Большая часть спорулированных ооцист (толстостенные ооцисты) покидают организм хозяина вместе с фекалиями. Некоторые (толстостенные ооцисты) высвобождают спорозоиты в кишечнике хозяина, которые могут давать начало новым циклам мерогонии (аутосуперинвазия).

Заражение хозяина происходит при проглатываии ооцисты. В его пищеварительном тракте из ооцисы выходят спорозоиты и прикрепляются к эпителиалиным клеткам желудка или тонкой кишки.

Патогенное действие, клиника. Криптоспоридии обладают тропизмом к клеткам эпителия. Они обитают в проксимальном отделе тонкой кишки, но могут распространяться по всей длине пищеварительного тракта от миндалин до прямой кишки. В результате нарушения всасывания и фильтрации жидкости в кишечнике развивается водянистая диарея, приводящая к обезвоживанию организма и потере массы тела.

Инкубационный период при криптоспоридиозе колеблется от 3-5 дней до двух недель. Начало болезни обычно острое. Основным клиническим симптомом является водянистая диарея, сопровождающаяся схваткообразными болями в животе. Стул учащен до 10 и более раз в сутки. Испражнения зловонные, без примеси слизи и крови. Больные жалуются на общую слабость, головную боль, снижение аппетита и урчание в животе. Отмечается лихорадка (до 38°С). Диарея может вызвать потерю до 15-17 л жидкости в сутки. Заболевание обычно длится 5-7 дней и заканчивается самопроизвольным выздоровлением.

Опасность криптоспоридиоза заключается в том, что это заболевание занимает одно их первых мест в основном перечне СПИД-ассоциированных инфекций.

Эпидемиология. Основной источник инвазии – человек. Заражение может происходить также от многих животных (собак, кошек, телят, ягнят, козлят, поросят, жеребят, кроликов, грызунов, домашних и диких птиц и др.). Механизм заражения фекально-оральный. Заражение происходит при контакте с больными животными контактным путем от больного человека здоровому. Факторами передачи могут служить вода (в том числе и плавательных бассейнов), а также грязные руки.

Криптоспоридиоз зарегистрирован в разных климатических зонах на всех континентах. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в развивающихся странах с жарким климатом и низкой санитарной

культурой.

Методы диагностики заболевания. Диагноз криптоспоридиоза ставится при обнаружении ооцист криптоспоридий в мазках фекалий больного или бронхиально-альвеолярного лаважа, окрашенных по методу Циля-Нильсена, сафранином по Кестеру или азур-эозином по Романовскому-Гимза. При отрицательном результате применяют методы обогащения (флотация с центрифугированием, формалин-эфирное осаждение). Для выявления криптоспородийных антигенов в фекалиях и бронхиально-альвеолярном лаваже применяют методы ИФА и НРИФ. Используют также ПЦР-диагностику.

Отсутствие патогномоничных симптомов в клиническом течении криптоспоридиоза, а также трудности микроскопической диагностики приводят к тому, что часто заболевание не распознается и проходит под другими диагнозами (вирусный или бактериальный энтероколит и др.).

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны. Неспецифические профилактические мероприятия проводятся так же, как и при других кишечных инфекциях. Поскольку ооцисты криптоспоридий могут проникать через обычные фильтры, то на водоочистительных станциях рекомендуется использовать системы фильтрации, задерживающие частицы размером 1 мкм и менее. Профилактика основывается на уборке помещений, механическом удалении нечистот, навоза. За лицами, у которых обнаружены ооцисты, проводится медицинское наблюдение.

ПНЕВМОЦИСТА ***(Pneumocystis carinii)*** – условно патогенный внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани. Возбудитель пневмоцистоза – оппортунистическая инфекция являющаяся непосредственной причиной смерти больных с различными иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфицированных.

Цикл развития может осуществляться в просвете альвеол, но при иммунодефицитных состояниях хозяина способен поражать клетки многих тканей. Попавшие в легкие человека зрелые цисты паразита имеют овальную или округлую форму, диаметром их 7-10 мкм (рис. 21.6). Цисты окружены бесструктурной толстой оболочкой из мукополисахаридов. Внутри них находятся 8 спорозоитов. Когда циста разрывается, спорозоиты попадают в альвеолы и превращаются в мелкие одноядерные гаплоидные трофозоиты размером 1-1,5 мкм. Трофозоиты копулируют, формируя диплоидные особи, которые некоторое время размножаются делением надвое. Затем наступает спорогония, в процессе которой происходит формирование предцистных стадий и зрелой цисты с 8 спорозоитами, образующимися в

процессе митотического деления.

Заражение нового хозяина происходит цистами и спорозоитами, которые попадают во внешнюю среду с капельками слизи при кашле больного.

Патогенное действие, клиника. Заболевание проявляется у людей с первичным или вторичным иммунодефицитом. При первичном заболевании патологический процесс начинается с поражения легочной ткани. Вследствие снижения функции альвеолярных макрофагов и других иммунокомпетентных клеток альвеолы постепенно заполняются пенистым экссудатом, насыщенным пневмоцистами. Накопление пневмоцист сопровождается повреждением стенок альвеол. Вследствие инфильтрации их мононуклеарами и отека, толщина стенок увеличивается в 15-20 раз.

Инкубационный период составляет от 2 до 5 дней, однако может

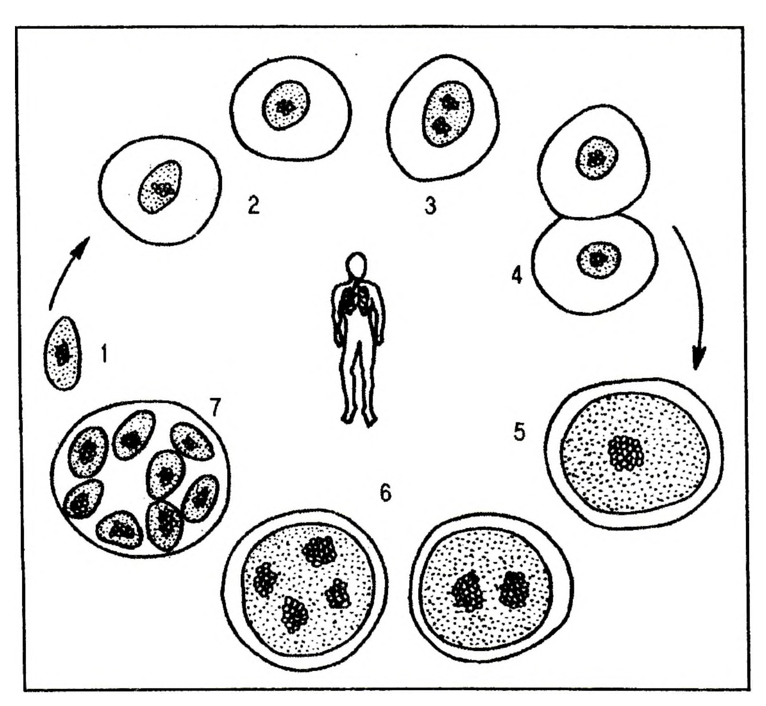


Рис. 21.6. Жизненный цикл Pneumocystis carinii:
1 - спорозоит; 2 - трофозоит; 3-4 - деление трофозоита; 5-6 - стадии спорогонии; 7 - циста с восемью спорозоитами (по А.Я. Лысенко, М.В. Лавдовская, 1992).

затягиваться до 6 недель и более. Вначале проявляется слабость, головные боли, субфебрильная лихорадка, потливость, снижается аппетит и др. В течение последующих 2-3 недель усиливается кашель, нередко сопровождающийся выделением пенистой мокроты, в которой могут обнаруживаться пневмоцисты. Позднее присоединяется боль за грудиной, усиливающаяся при вдохе, из-за чего дыхание становится поверхностным, нарастает одышка.

При аускультации в период развития катаральных явлений выслушиваются сухие и влажные хрипы. Возможно развитие легочно-сердечной недостаточности, приводящей к пневмотораксу. При рентгенографии выявляются инфильтраты в легких, чаще двусторонние, локализующиеся в различных отделах.

Эпидемиология. Источник инфекции – человек, особенно больные СПИДом. Штаммы, выделенные от животных, людей не заражают. Механизм передачи – аэрогенный; путь передачи – воздушно-капельный. Установлена возможность передачи возбудителя от матери к плоду трансплацентарно. Болеют преимущественно дети. Наиболее тяжело заболевание протекает у детей первого года жизни, особенно в первые 5 месяцев. Эпидемические вспышки регистрируются в домах ребенка, школах-интернатах и детских стационарах. Пневмоцистная инвазия распространена повсеместно. Наиболее часто она встречается в европейских странах, реже – в странах Азии, Америки и Африки.

Методы диагностики заболевания. Ранняя диагностика весьма затруднена, так как клинические проявления пневмоцистной пневмонии малоспецифичны. Они появляются через некоторое время после начала заболевания. Пневмоцисты в мокротебольных обнаруживаются редко. Идентификация возбудителя проводится микроскопическим исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальных биоптатов, взятых при фибробронхоскопии.

Широко применяется метод диагностики пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом путем исследования мокроты, полученной после ингаляции 3-5% солевым раствором с помощью ультразвукового ингалятора.

Для идентификации ДНК P. carinii успешно применяется метод ПЦР. При внелегочном пневмоцистозе применяют компьютерные и ультразвуковые методы исследования различных органов.

Профилактика. Больные изолируются. После их выписки в палате производится влажная уборка и дезинфекция. Все боксы, где находятся грудные дети, периодически дезинфицируются ультрафиолетовым облучением.

ТОКСОПЛАЗМА *(Toxoplasma gondii)* – облигатный внутриклеточный паразит, возбудитель токсоплазмоза животных и человека, протозойного зооноза. Паразит впервые был обнаружен у кролика и выделен в самостоятельный род Toxoplasma (гр. toxon – дуга). S. Niccole (1866-1936) дал ему видовое название в 1908 г. Паразит развивается со сменой хозяев (рис. 21.7). Окончательными хозяевами являются домашние кошки и некоторые дикие животные из семейства кошачьих (американская рысь, бенгальский тигр, оцелот). При отсутствии кошек инвазия не может длительно сохраняться в природе. Промежуточными хозяевами являются домовые и полевые мыши и крысы, овцы, свиньи, кролики, крупный рогатый скот, некоторые виды птиц, а также человек.

Морфология паразита. T. gondii – облигатный внутриклеточный паразит, существует в трех формах: тахизоит (эндозоит или трофозоит), брадизоит (цистозоит) и ооциста.

Тахизоиты имеют размеры 4-7 х 2-4 мкм, напоминают по форме полумесяц с закругленным задним концом, образуются в результате размножения спорозоитов в эпителиальных клетках окончательных и промежуточных хозяев.

Брадизоиты (4-7 х 2-4мкм) имеют удлиненную форму, их ядра значительно смещены к заднему концу тела, находятся внутри клеток. Эти образования, называемые псевдоцистами, имеют размеры 100 мкм и более. Брадизоиты – основная форма существования токсоплазм в организме промежуточных хозяев.

Ооцисты имеют округло-овальную форму, размер 9-11 х 10-14 мкм. В каждой зрелой ооцисте содержится 2 спороцисты. Ооцисты образуются в результате полового процесса, происходящего в эпителиальных клетках кишечника окончательных хозяев (семейство кошачьих).

Цикл развития токсоплазм включает стадии мерогонии, гаметогонии и спорогонии. Мерогония происходит в организме как промежуточных, так и дефинитивных (окончательных) хозяев.

В результате накопления паразитов клетка разрушается и освободившиеся при этом тахизоиты внедряются в соседние клетки, а также гематогенно и лимфогенно разносятся по различным органам. В организме хозяина происходит быстрое накопление пролиферативных форм паразитов (тахизоитов).

По мере формирования иммунного ответа число токсоплазм, циркулирующих в крови, уменьшается. В дальнейшем они полностью исчезают из крови, проникая внутрь клеток, где тахизоиты трансформируются в медленно размножающиеся брадизоиты.

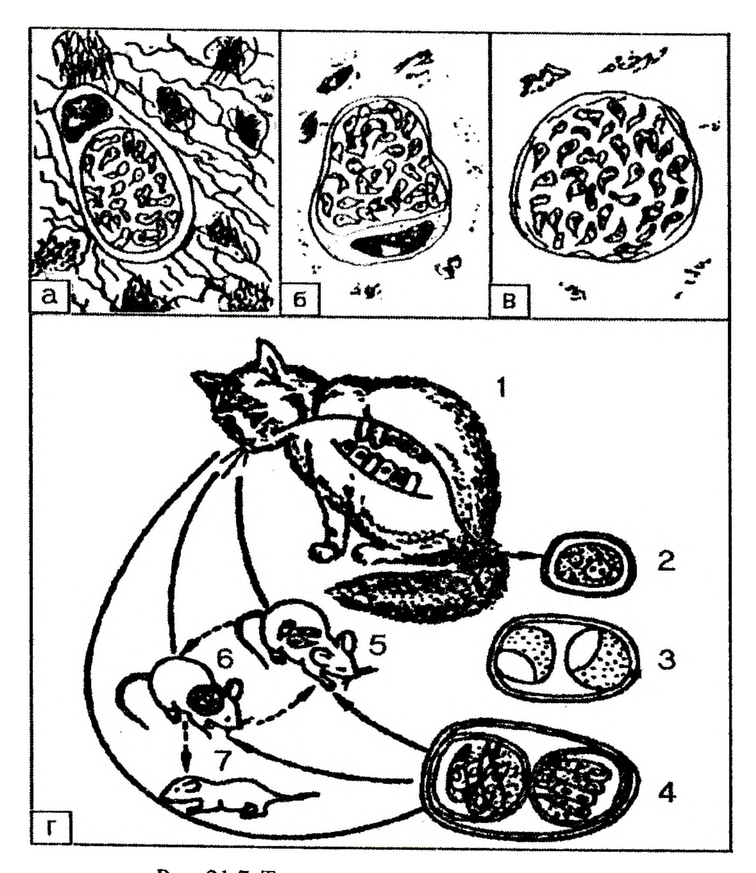


Рис. 21.7. Токсоплазма и ее жизненный цикл:
тканевые цисты в мышечном волокне (а), в макрофаге (б), в мазке из головного мозга (в) (по А.Я. Лысенко, М.В. Лавдовская, 1992); жизненный цикл (г) развития токсоплазмы (1 - развитие паразита в кишечнике кошки; 2-4 - ооцисты; 5 - пролиферативные стадии в организме мыши; 7 - новорожденный мышонок, зараженный токсоплазмой трансплацентарно) (по Д.К. Френкелю, 1974).

В организм окончательного хозяина токсоплазмы попадают при поедании тканей промежуточного хозяина, содержащих цисты токсоплазм, или в результате случайного заглатывания ооцист из внешней среды. В кишечнике оболочка цисты разрушается и брадизоиты внедряются в клетки эпителия, где размножаются посредством мерогонии. В результате образуются мерозоиты величиной 5-8 х 1-2 мкм. При

попадании в клетки организма они трансформируются в тахизоиты и брадизоиты.

Часть мерозоитов, внедряясь в энтероциты, дает начало мужским и женским половым клеткам (гамонтам), которые после их трансформации выходят из энтероцитов в просвет кишки. Мужские гамонты многократно делятся, образуя микрогаметы. Из женских гамонтов формируются макрогаметы. В результате слияния микро- и макрогаметы образуется незрелая ооциста, которая с фекалиями попадает во внешнюю среду.

Спорогония (созревание ооцист) продолжается от 2 дней до 3 недель и происходит во внешней среде при достаточной влажности и температуре от 4 до 37°С. В ооцисте формируются две спороцисты, в каждой из которых образуется по 4 спорозонта. Зрелые ооцисты высокоустойчивы к действию неблагоприятных факторов и могут сохранять жизнеспособность во внешней среде до 1,5 лет.

Патогенное действие, клиника. В инфекционном процессе токсоплазмоза выделяют две стадии: острую и хроническую.

Острая стадия развивается на фоне отсутствия предварительной сенсибилизации организма к токсоплазмам. Ее проявления определяются преморбидным фоном макроорганизма и свойствами того или иного штамма возбудителя. При приобретенном токсоплазмозе эта стадия чаще протекает субклинически. При врожденном токсоплазмозе особенности течения острой стадии зависят от времени заражения матери во время беременности.

Внедрение токсоплазм в эпителиальные клетки тонкого кишечника приводит к возникновению очагов некроза в результате внутриклеточного размножения возбудителей и последующей гибели клеток. Возбудители проникают в мезентериальные лимфатические узлы, в результате чего развивается специфический мезаденит. Преодолевая этот барьер, токсоплазмы диссеминируют (гематогенно и лимфогенно) и внедряются в клетки-мишени (головного мозга, поперечнополосатой мускулатуры, печени и т.д.). В этих органах происходит развитие местных воспалительных реакций и формирование специфических гранулем.

Механизм развития обострений хронического токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц связан с перераспределением сложившихся типов иммунного ответа в сторону усиления цитотоксических эффектов. Очень часто это происходит на фоне иммуносупрессирующих воздействий (острые заболевания, хронический стресс, операции, травмы и т.д.). Клетки, инфицированные токсоплазмами, разрушаются, и паразиты проникают в новые клетки-мишени, что приводит к обост-

рению хронического токсоплазмоза.

У лиц с нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекция, длительный прием иммунодепрессантов и др.) токсоплазмоз приобретает злокачественное течение. В результате постоянно нарастающей паразитемии может развиться специфический "паразитарный сепсис" или некротический менингоэнцефалит, нередко с летальным исходом.

При остром токсоплазмозе во время беременности, в результате воспалительных изменений плаценты и нарушения ее барьерной функции, тахизоиты поражают миометрий, аллантоидальную мезенхиму с последующим поражением тканей эмбриона. Все это может привести как к внутриутробной гибели плода, так и рождению ребенка с различными клиническими формами врожденного токсоплазмоза.

По способам заражения выделяют врожденный и приобретенный токсоплазмоз. По патогенетической стадии – острая и хроническая стадии заболевания; по состоянию иммунной системы макроорганизма – токсоплазмоз у иммуннокомпетентных лиц и токсоплазмоз у лиц со СПИДом.

Эпидемиология. Окончательными хозяевами T.gondii являются представители семейства кошачьих (Felidae), выделяющее с фекалиями во внешнюю среду ооцисты возбудителей, промежуточными – млекопитающие более 60 видов птиц, некоторые виды рыб. Источником инвазии служат как промежуточные, так и окончательные хозяева токсоплазм.

Окончательные хозяева начинают выделять ооцисты в окружающую среду после заражения их брадизоитами или тахизоитами через 3-4 дня и через 15-20 дней после заражения ооцистами. Ооцисты выделяются на протяжении 1 -3 недель. За это время происходит массовое обсеменение цистами внешней среды, так как в 20 г фекалий кошки содержится до 20 млн ооцист. Они могут сохраняться в почве живыми до 1,5 лет, способны перезимовывать, переносить оттаивание и замораживание.

Кошки заражаются, в основном, при поедании мышей и крыс, мясо которых содержит цисты токсоплазм.

Для человека пероральный путь заражения является основным. Ведущие факторы передачи: мясные продукты, свежие фрукты и овощи, непастерилизованное молоко и молочные продукты и др. Дети младшего возраста легко инфицируются при контакте с кошками. Женщины достаточно часто инфицируются при опробовании мясного фарша.

В последние годы описано около 300 случаев заражения при транс-

плантации органов от инфицированного донора неинфицированному реципиенту.

Трансплантарное поражение плода может наступить при заражении матери во время беременности. При повторных беременностях трансплацентарной передачи возбудителей не наблюдается.

Токсоплазмоз встречается повсеместно. Уровень инвазированности населения в различных странах варьирует от 5-10 до 50-80%.

Методы диагностики заболевания. В настоящее время ведущая роль в диагностике токсоплазмоза принадлежит лабораторным и аллергологическим методам исследований. На основании результатов серологических исследований (ИФА) можно определить факт зараженности данного пациента токсоплазмами (наличие специфических IgG). При обнаружении IgM, превышающих порог чувствительности реакции в два и более раз, можно констатировать у больного наличие острой стадии как для приобретенного, так и врожденного токсоплазмоза.

Внутрикожная проба на гиперчувствительность проводится токсоплазмином. Проба считается положительной при формировании на месте инъекции гиперемии более 10 мм в диаметре, которая сохраняется в течение 48 часов.

Для диагностики токсоплазмоза у больных СПИДом широко используют прямые методы выявления возбудителя (микроскопия крови, ликвора, биопсийного материала лимфатических узлов, тканей головного мозга и других органов, а также бронхоальвеолярной жидкости).

Профилактика. С целью профилактики врожденного токсоплазмоза всем женщинам, планирующим беременность, следует проводить обследование с определением в крови специфических антител (IgM и IgG) к токсоплазмам. При отрицательных результатах необходимо в течение всего периода беременности соблюдать следующие правила: избегать любого контакта с животными семейства кошачьих; тщательно мыть руки после контакта с землей и сырым мясом; не употреблять сырые или полусырые мясные блюда, а также не проводить дегустацию мясного фарша; тщательно мыть овощи, фрукты и огородную зелень, обдавать их кипятком; каждые три месяца проводить серологическое обследование на токсоплазмоз.

Определенное значение имеет уничтожение грызунов, мух и тараканов, которые могут являться механическими переносчиками ооцист. Особого внимания заслуживает санитарно-просветительная работа.

МАЛЯРИЯ – группа антропонозных протозойных трансмиссивных болезней человека, возбудители которых передаются самками комаров рода Anopheles. Характеризуется преимущественным поражением ретикулогистиоцитарной системы и эритроцитов, проявляется рецидивирующими лихорадочными пароксизмами, анемией и гепатоспленомегалией.

У людей малярию вызывают 4 вида паразитов (рис. 21.8): Plasmodium vivax – возбудитель трехдневной малярии, P. ovale – возбудитель малярии типа трехдневной (или овале-малярия), P. falciparum – возбудитель тропической малярии, P. malariae – возбудитель четырехдневной малярии.

Цикл развития. Развитие плазмодиев происходит со сменой хозяев и с чередованием форм паразитов, размножающихся половым и бесполым путями (рис. 21.9). Окончательным хозяином плазмодиев служат самки комаров рода Anopheles, в которых происходит половое размножение паразитов, а промежуточным хозяином – человек, в организме которого плазмодии размножаются бесполым путем (шизогонией).

Экзоэритроцитарная шизогония: спорозоиты проникают в организм человека в процессе сосания его крови зараженной самкой малярийного комара. Через 15-45 минут с током крови они попадают в печень, где активно внедряются в гепатоциты. С этого момента начинается этап тканевой преэритроцетарной шизогонии, длительность которой у разных видов плазмодиев может составлять от 6 суток до нескольких месяцев и даже лет.

В гепатоцитах спорозоиты превращаются в тканевые трофозоиты, ядра которых многократно делятся, образуя большое количество тканевых мерозоитов. После разрушения пораженных гепатоцитов мерозоиты выходят в кровяное русло. Тканевые мерозоиты активно проникают внутрь эритроцитов, где протекает эритроцитарная шизогония.

В процессе *эритроцитарной шизогонии* малярийные плазмодии проходят 5 последовательных стадии развития (рис. 21.8):

– *юный (ранний) трофозоит* – начальная стадия, отличающаяся от мерозоита более крупными размерами и наличием центральной вакуоли, что придает паразиту форму кольца или перстня;

– *развивающийся трофозоит* – ядро и цитоплазма паразита постепенно увеличивается в размерах, центральная вакуоль сокращается и появляются зерна малярийного пигмента (продуктом метаболизма гемоглобина);

– *зрелый (поздний) трофозоит* – ядра крупного размера, цито-

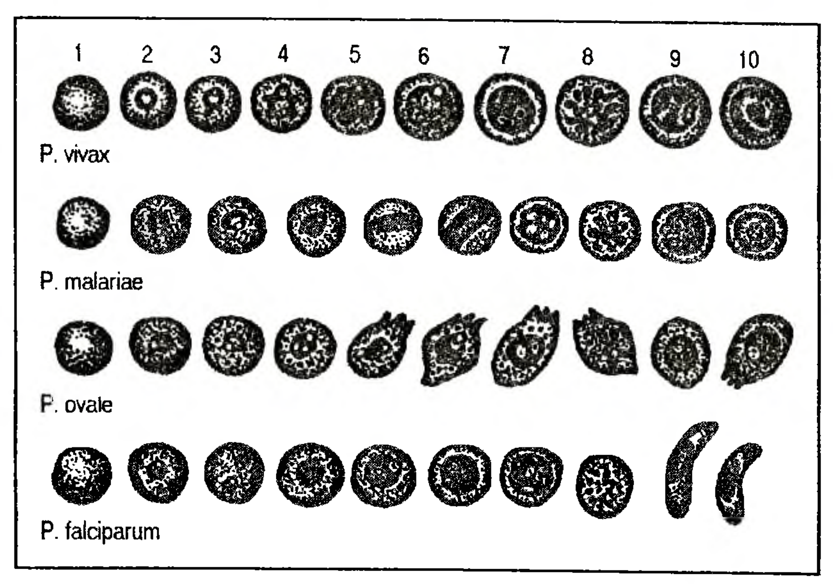


Рис. 21.8. Возбудители малярии человека:
1 - эритроцит; 2 - стадия раннего трофозоита; 3-4 - стадии позднего трофозоита; 5-6 - стадии раннего шизонта; 7 - стадия позднего шизонта; 8 - меруляция; 9 - женский гамонт; 10 - мужской гамонт (по Н.А. Деминой, 1968).

плазма занимает большую часть эритроцита, центральная вакуоль выражена слабо или отсутствует, пигмент хорошо просматривается;

– *развивающийся (ранний) шизонт* – число ядер нарастает, зерна пигмента концентрируются в отдельные скопления;

– *зрелый (поздний) шизонт* – скопление отдельных ядер, вокруг которых обособляются участки фрагментированной цитоплазмы. Этот процесс носит название меруляции – образование дочерних паразитарных клеток (мерозоитов), которые распологаются внутри эритроцита характерным образом для каждого вида плазмодия. Между мерозоитами остается кучка пигмента, количество и расположение которого специфично для каждого вида возбудителей.

После разрушения оболочки эритроцита мерозоиты выходят в кровяное русло. Значительная часть их погибает в результате взаимодействия с иммунными факторами хозяина, а остальные активно внедряются в эритроциты, и цикл эритроцитарной шизогонии повторяется. Длительность этого цикла определяется генотипом плазмодиев и составляет для возбудителей трехдневной, типа трехдневной и тропической малярии 48 часов, а для возбудителей четырехдневной

малярии – 72 часа. Завершение каждого последующего цикла эритроцитарного развития приводит к прогрессивному увеличению количества циркулирующих в крови паразитов.

Гаметогония. После нескольких циклов эритроцитарной шизогонии некоторые мерозоиты превращаются в незрелые половые клетки – гаметоциты (гамонты), которые в процессе дальнейшей дифференцировки образуют микрогаметоциты (мужские половые клетки) и макрогаметоциты (женские половые клетки). В крови больных женские и мужские гаметоциты образуются в соотношении 3-5:1. Женские гаметоциты достигают функциональной зрелости в эритроцитах, мужские – при попадании в желудок комара. Гамонты некоторых плазмодиев (P. falciparum) способны длительно сохранять жизнеспособность, циркулируя в периферической крови.

Спорогония. В организм самки малярийного комара паразиты проникают при ее питании кровью больного или паразитоносителя. В желудке комара бесполые формы плазмодиев погибают. Мужские микрогаметоциты делятся на несколько частей (эксфлагелляция), образуя 6-8 подвижных микрогамет. Женские гаметоциты, находящиеся в эритроцитах, превращаются в неподвижные женские гаметы. В результате слияния мужских и женских половых клеток образуется подвижная зигота (оокинета), которая активно проникает через стенку желудка комара. На наружной поверхности желудка оокинета инкапсулируется, формируя ооцисту, внутри которой в процессе спорогонии образуется множество спорозоитов.

После разрушения ооцисты паразитарные клетки с током гемолимфы разносятся по органам и тканям самки малярийного комара, накапливаясь в слюнных железах. В зависимости от условий окружающей среды и биологических особенностей переносчика, минимальная длительность спорогонии может составлять 6-8 суток (для возбудителей трехдневной малярии), а максимальная – до 1,5-2 месяцев (для возбудителей четырехдневной малярии).

P. vivax и P. ovale сходны по своему развитию. Длительность их тканевой шизогонии составляет соответственно 6-9 и 9-10 суток. Из каждого спорозоита, внедрившегося в гепатоцит в результате тканевой шизогонии, развиваются и выходят в кровь 10 тыс. мерозоитов.

P. falciparum в клетках печени развиваются быстро – в течение 5-7 суток, при этом из каждого спорозоита в процессе экзоэритроцитарной шизогонии может сформироваться и поступить в кровь около 30-40 тыс. мерозоитов.

P. malariae длительно развиваются в клетках печени. Цикл тканевой шизогонии продолжается 14-16 суток. Количество мерозоитов,

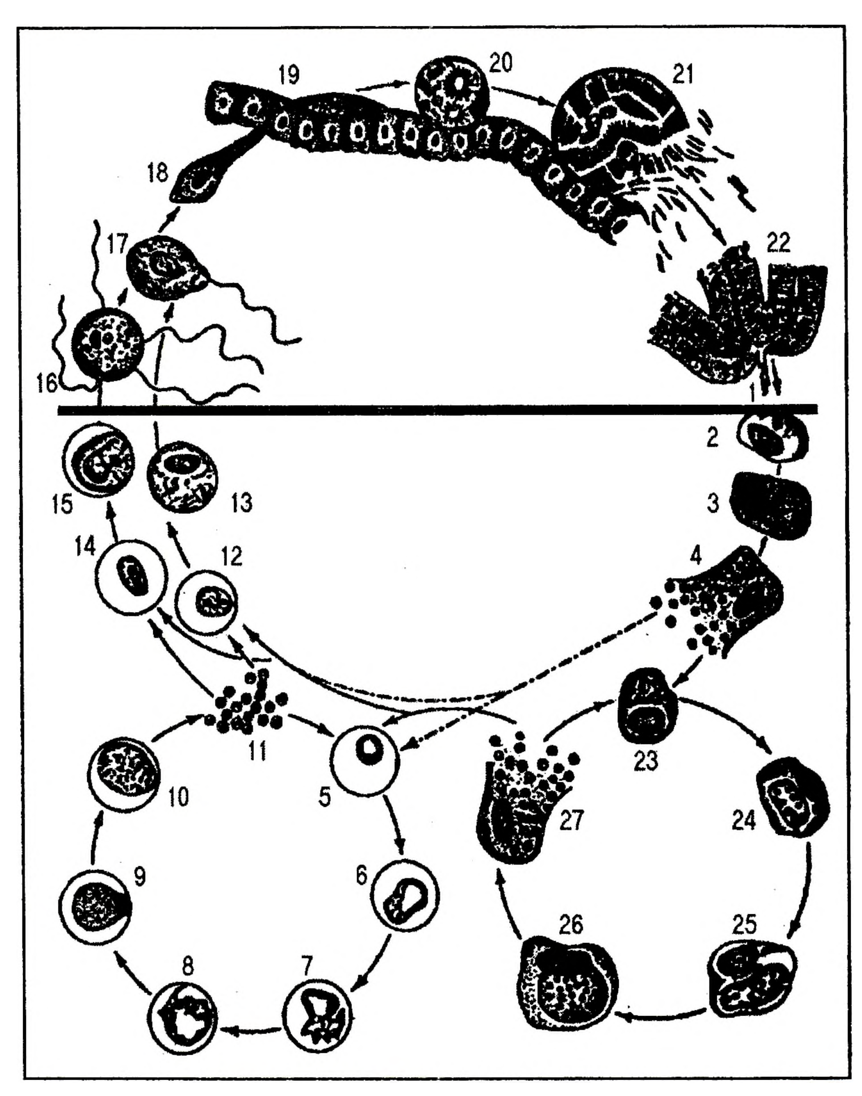


Рис. 21.9. Цикл развития малярийного плазмодия:
1 - спорозоид; 2,3,4 - тканевая шизогония; 5 - внедрение мерозоита в эритроцит; 6-10 - эритроцитарная шизогония; 11 - выход мерозоита в плазму крови; 12-15 - образование гамонтов; 16 - образование мужских гамонтов; 17 - слияние мужского и женского гамонтов; 18 - оокинета; 19-20 - рост ооцисты; 21 - занос спорозоитов в слюнные железы комара; 22-27 - параэритроцитарная шизогония (по Ш.Д. Мошковскому, 1968).

образующихся при делении каждого тканевого шизонта, невелико не превышает 10-15 тыс. Цикл эритроцитарной шизогонии составляет 72 часа, что значительно продолжительнее, чем у других видов плазмодиев. Уровень паразитемии в крови обычно значительно более низкий, чем при других формах малярии. В большинстве случаев он не превышает 5-10 тыс. в 1 мкл.

Патогенное действие, клиника. Лихорадка – один из ведущих симптомов заболевания, приступ которой отражает реакцию центров терморегуляции на выход в кровь патологически измененного белка эритроцитов, продуктов жизнедеятельности паразитов и самих мерозоитов. Для реализации малярийного приступа необходимо не только наличие достаточного количества плазмодиев, но и аллергическая перестройка организма в результате повторных антигенных раздражений иммунной системы.

Характерными признаками малярии являются гепато- и спленомегалия. При первых приступах заболевания вследствие острого кровенаполнения и значительного повышения реакции ретикулоэндотелиальной системы на продукты распада эритроцитов и токсины плазмодиев, увеличиваются селезенка и печень.

Для малярийной инвазии характерно развитие анемии, тяжесть которой зависит от уровня паразитемии и продолжительности болезни. Анемию усугубляет развитие аутоиммунных процессов – образование антител к эритроцитам. Увеличение селезенки приводит к появлению синдрома гиперспленизма, который вызывает развитие прогрессирующей анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

Механизм патогенного воздействия плазмодиев, связанный с изменением свойств эритроцитов, играет ведущую роль в развитии таких опасных осложнений малярии как кома и острая почечная недостаточность.

Начальный период заболевания обусловлен первичным накоплением в крови паразитов, которые размножаются благодаря циклически протекающей эритроцитарной шизогонии. Клиническая картина характеризуется преобладанием симптомов общей интоксикации.

Иммунитет при малярии является нестерильным и может поддерживаться в течение длительного времени только в результате повторных заражений малярийными паразитами. Через 4-6 месяцев после перенесенной малярии эффективность специфического иммунитета снижается и возникает возможность повторного заражения.

В зависимости от вида возбудителя, особенностей клинического течения заболевания и развития осложнений выделяются следующие

формы малярии.

Трехдневная малярия (vivax - малярия). Инкубационный период может быть в зависимости от особенностей штамма возбудителей коротким (12-14 дней) или длительным (6-30 месяцев). Трехдневная малярия характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением. У неиммунных лиц болезнь начинается с продромы. Начальный период проявляется недомоганием, слабостью, головной болью, познабливанием, ломотой в спине и конечностях. В большинстве случаев типичным приступам малярии предшествует лихорадка неправильного типа (до 38-39°С), которая продолжается 2-3 дня. В дальнейшем, в периоде разгара заболевания, лихорадочные приступы становятся периодическими: они наступают через день в одно и тоже время днем, чаще в период между 11 и 16 часами. Во время приступа больные ощущуют холод, сопровождающийся потрясающим ознобом. Печень и селезенка увеличиваются уже на первой недели болезни. Анемия развивается постепенно, при прогрессирующем течении ее признаки регистрируются на 2-3-й недели заболевания. В периферической крови отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличивается СОЭ. При естественном течении болезни без этиотропного лечения лихорадочные приступы наблюдаются на протяжении 4-5 недель; постепенно их выраженность снижается и они самопроизвольно прекращаются.

Овале-малярия (малярия типа трехдневной). Продолжительность короткого инкубационного периода составляет 12-16 дней. Длительная инкубация может продолжаться от 6 до 15 месяцев и более. Эта форма малярии отличается доброкачественным течением и нередко заканчивается спонтанным выздоравлением после завершения первичных приступов. По клиническим проявлениям овале-малярия сходна с трехдневной. Обычно заболевание продолжается около 2 лет. В редких случаях поздние рецидивы могут возникать через 3-4 года после купирования первичных приступов лихорадки.

Четырехдневная малярия. При трансмиссивном заражении инкубационный период продолжается от 25 до 30 дней. Заболевание обычно начинается без продромальных явлений и инициальной лихорадки. Лихорадочные приступы продолжаются около 13 часов с интервалами в 2 дня. Течение четырехдневной малярии может осложняться развитием нефротического синдрома. Он возникает в результате оседания на базальной мембране мальпигиевых телец иммунных комплексов, образованных при взаимодействии IgG и IgM с паразитарными антигенами и комплементом. При осложненном течении четырехдневной малярии прогноз крайне небла-

гоприятный, поскольку малярийная нефропатия не поддается лечению.

Тропическая малярия. Инкубационный период составляет от 8 до 12 дней (в среднем 10 суток). У неиммунных лиц тропическая малярия нередко протекает в тяжелой и крайне тяжелой форме. Без своевременного лечения смертельный исход может наступить в первые дни заболевания. Начальный период заболевания характеризуется полиморфностью клинических проявлений. Первыми признаками болезни могут быть общее недомогание, познабливание, потливость, головная боль, голокружение, снижение аппетита, тошнота, боли в спине, костях и суставах, послабление стула. В большинстве случаев у неиммунных лиц заболевание начинается внезапно, больной возбужден, жалуется на общую слабость, озноб, головную боль, ломоту в мышцах и суставах. Возможно повышение температуры тела до 38°С. Приступы при тропической малярии отличаются отсутствием строгой периодичности. Они могут начинаться в любое время суток, но чаще возникают в первой половине дня. Снижение температуры тела не сопровождается резким потоотделением.

Эпидемиология. Паразитарные системы малярии на территории стран СНГ – трехчленные, они образованы популяциями возбудителей (P. vivax, P. malariae, P. falciparum), переносчиков (комаров рода Anopheles) и населением различных этнических групп. Малярия – трансмиссивная инвазия. Однако, возможны также трансплацентарное, трансфузионное и парентеральное заражение. Трансплацентарное заражение плода наблюдается редко. Чаще инфицирование происходит во время родов. Передача малярии плоду возможна при условии полного отсутствия иммунитета к этой инвазии у матери. Трансфузионная передача плазмодиев может происходить при переливании крови. Вероятность ее зависит от количества паразитов в донорской крови и выживаемости их в консервантах. Парентеральное заражение может произойти при нарушении правил асептики и использовании необеззараженных медицинских инструментов. Этот путь передачи особенно актуален среди лиц, употребляющих наркотики.

Источником инвазии служит больной человек или паразитоноситель, в крови которого имеются гаметоциты. Гаметоциты P. vivax, P. malariae, P. ovale появляются в крови в первые дни болезни, их число нарастает после нескольких циклов эритроцитарной шизогонии. Больные тропической малярией в первые дни болезни не являются источником инфекции, поскольку в их периферической крови гаметоциты начинают обнаруживаться на 9-10-й дни заболевания. На 2-3-й неделе их количество увеличивается. Без специфического лечения половые клетки могут сохраняться в организме больного

длительное время (до двух месяцев). Наибольшую эпидемическую опасность представляют инфицированные малярийными плазмодиями мигранты из высокоэндемичных регионов. Большинство людей восприимчиво ко всем видам возбудителей малярии.

Методы диагностики заболевания. Диагноз малярии устанавливается только на основании обнаружения в крови малярийных плазмодиев. Паразитологические методы диагностики малярии основываются на исследовании препаратов крови тонкий мазок и "толстая капля". Тонкий мазок крови содержит фиксированные эритроциты располагающиеся в один слой. Находящиеся в эритроцитах плазмодии хорошо визуализируются, что дает возможность правильно установить вид возбудителя и стадию его развития. Обязательным элементом паразитологической диагностики служит определение уровня паразитемии. Количество паразитов в 1 мкл крови является важным критерием при оценке степени тяжести заболевания. В случаях типичного течения болезни возбудители трехдневной и четырехдневной малярии микроскопически могут быть обнаружены в начальном ее периоде, когда в клинической картине преобладают симптомы общей интоксикации.

Выявление в крови P. falciparum нередко совпадает по времени с началом периода разгара. При неосложненной малярии в периферической крови обнаруживаются только кольца и гаметоциты, так как развитие шизонтов происходит в капиллярах внутренних органов. При высоком уровне паразитемии плазмодии наблюдаются практически в каждом поле зрения микроскопа. При этом может быть поражено более 30% эритроцитов.

Профилактика. Основным звеном в системе противомалярийных мероприятий является своевременное выявление и лечение больных. Активное выявление источников инфекции осуществляется путем подворных обходов или организованного обследования лиц, входящих в группу риска заражения. Пассивный метод состоит в обследовании больных, самостоятельно обратившихся в лечебное учреждение.

Борьба с переносчиками малярии проводится в соответствии с планом, составленным энтомологом госсанэпидслужбы. Он обязан выявлять места выплода комаров, их численность, суточную активность нападения на человека. На основании полученных данных определяют сроки и методы борьбы с малярийными комарами на разных стадиях их развития. Для борьбы с комарами применяют химические, физические и биологические методы, а также гидротехнические мероприятия.

Для защиты от нападения комаров применяются меры, препятству-

ющие проникновению насекомых в жилые помещения и используется средство индивидуальной защиты.

Индивидуальная химиопрофилактика проводится неиммунным лицам, временно находящимся в эндемичных регионах. При выборе схемы проведения личной химиопрофилактики учитывается маляриологическая ситуация в регионе, наличие индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, длительность пребывания эти лиц на эндемичной территории.

21.5. ПАТОГЕННЫЕ ИНФУЗОРИИ ЧЕЛОВЕКА

Инфузории являются как свободноживущими одноклеточными, так и паразитами кишечника ряда беспозвоночных и позвоночных. Поверхность их тела покрыта рядами ресничек, обеспечивающих спиральное движение вперед. Пища заглатывается через цитостом, расположенный на переднем конце клетки. Продукты распада удаляются через цитопрокт (анальную пору). В цитоплазме клетки имеются несколько сократительных вакуолей и два ядра: большое (вегетативное) и малое (генеративное). Размножение осуществляется или путем деления, или половым путем (конъюгация). В жизненном цикле проходят стадию трофозоита и цисту.

БАЛАНТИДИЙ (Balantidium coli) – единственный вид инфузорий, паразитирующий у человека; возбудитель балантидиаза – зооноза человека и животных (свиньи, крысы); описан в 1857 г. шведским ученым Н. Мальмстеном.

Балантидиаз – зоонозная болезнь, характеризующаяся общей интоксикацией, язвенными поражениями толстой кишки, изнурительным поносом и истощением.

Морфология паразита, цикл развития. Трофозоит овальной формы, достигает в длину 70-150 мкм и в ширину 40-50 мкм (рис. 21.10). Макронуклеус имеет бобовидную форму, тесно связан с микронуклеусом сферической формы. Трофозоиты обычно обитают, прикрепляясь к слизистой оболочке толстой кишки. Размножаются поперечным делением. Питаются бактериями, оформленными пищевыми частицами, а также могут поглощать эритроциты, лейкоциты. Цисты образуются в просвете кишечника, имеют овальную или округлую форму диаметром 45-65 мкм. Во внешней среде цисты устойчивы. В организме нового хозяина попавшая циста освобождается от оболочки в тонкой кишке, после чего попадает в ободочную кишку (рис. 21.11).

Балантидии способны вырабатывать фермент гиалуронидазу, бла-

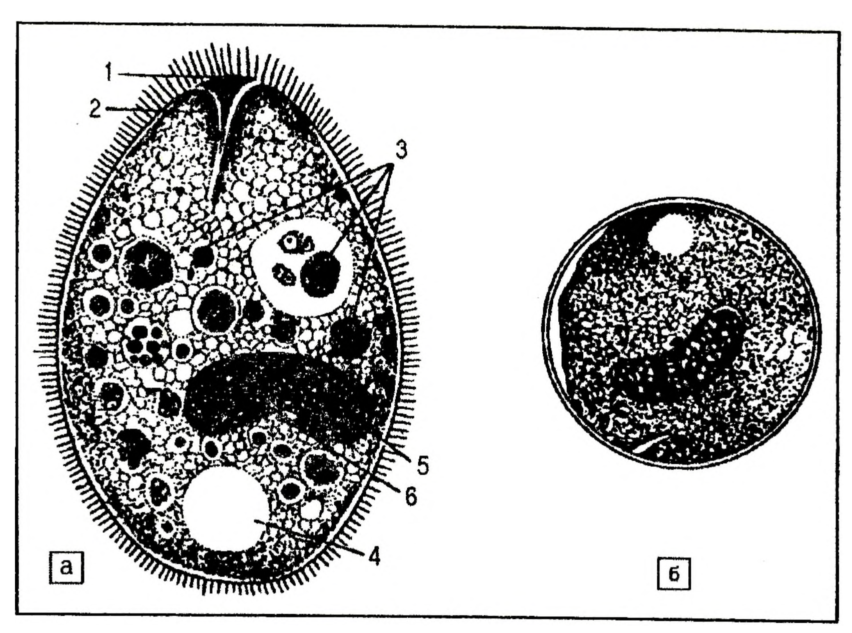


Рис. 21.10. Вегетативная форма (а) и циста (б) Balantidium coli:
1 - цитостом; 2 - цитофаринкс; 3 - пищеварительная вакуоль; 4 - выделительная вакуоль 5 - макронуклеус; 6 - микронуклеус (по Г.В. Эпштейну, 1934).

годаря чему они внедряются в неповрежденную стенку кишки, вызывая образование язв с гнойным и кровянистым отделением. Для заболевания характерны длительные поносы с кровью и гноем, а иногда и перфорация кишечной стенки с перитонитом. Балантидии могут попадать в кровеносное русло и оседать в печени, лёгких и других органах, вызывая там образование абсцессов.

Балантидии обитают в толстом отделе кишечника человека, свиньи, кролика, собаки, лошади, крупного рогатого скота, овцы.

Находясь в просвете кишечника свиньи и других животных, балантидии образуют скопления ("колонии"). Трофозоиты питаются компонентами пищи хозяина, микрофлорой кишечника и не оказывают на него выраженного патологического действия.

Размножаются поперечным делением (митозом) и половым путем (конъюгация). Конъюгация происходит между большими и малыми формами паразитов, но не между двумя особями одного размера. Часть балантидиев, постепенно продвигаясь с фекалиями к анальному

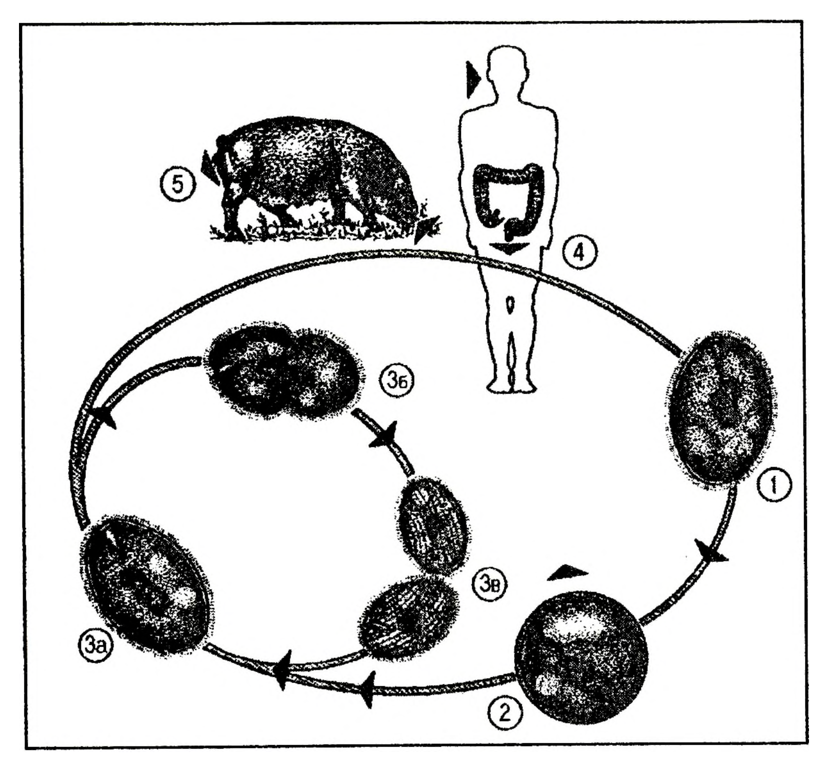


Рис. 21.11. Жизненный цикл Balantidium coli:
1 - вегетативная форма; 2 - циста; 3 - размножение паразита; 4 - паразитирование в толстом кишечнике человека; 5 - свинья как резервуарный хозяин (по G. Piekarski, 1962).

отверстию, инцистируется во внешнюю среду выходят зрелые цисты, которые, попадая в кишечник нового или того же хозяина, дают начало новому поколению балантидиев. Цистообразование в кишечнике человека и выделение цист у больных балантидиазом наблюдается редко.

Патогенное действие, клиника. Балантидии могут проникать в ткани кишки. При инвазии паразитов в слизистую оболочку туда же может проникать бактериальная флора. В этих случаях вокруг трофозоитов возникает выраженная воспалительная реакция.

Наиболее характерным патологическим изменением слизистой оболочки кишечника при балантидиазе является образование язв. Величина язв варьирует от 1 мм до нескольких сантиметров. В краях язв и прилегающих к ним здоровых тканях обнаруживаются скопления

балантидиев.

Клинические проявления варьируют от легких, субклинических до крайне тяжелых, сопровождающихся изнурительным поносом, истощением, общим упадком сил. Фекалии обильные, жидкие, часто с гнилостным запахом, с примесью слизи и крови. Печень увеличена и болезненна при пальпации. Больные теряют в весе, быстро развивается кахексия и они могут погибнуть через 3-5 дней от начала первых симптомов.

Острая форма может перейти в хроническую, при которой обострения с нарушениями функций кишечника и умеренными проявлениями общей интоксикации, длящимися от 7 до 30 суток, сменяются периодами относительного благополучия продолжительностью 3-6 месяцев.

При хронизации процесса может происходить диссеминация балантидиев в другие отделы кишечника и редко в мезентериальные узлы, печень, легкие и урогенитальный тракт.

Эпидемиология. Основной источник инвазии – свиньи (преимущественно поросята). Человек как источник инвазии играет незначительную роль, так как балантидии у людей обнаруживаются сравнительно редко, а заболевание протекает преимущественно в клинически выраженной форме, при которой с жидким стулом выделяются только вегетативные формы, которые во внешней среде быстро погибают. Пути заражения – водный и пищевой. Способ заражения пероральный через загрязненные цистами продукты, воду. Чаще всего заражаются люди, работающие на свинофермах, мясокомбинатах. Считается, что продолжительность инкубационного периода составляет 10-15 дней. Балантидиаз регистрируется на всех материках там, где занимаются свиноводством. Цисты паразита сохраняют жизнеспособность в свинарниках до 104 суток, в почве – до 244 суток. Спорадические случаи балантидиаза регистрируются во всех странах мира, особенно в теплых и влажных регионах, где в очагах сельской местности инвазированность жителей балантидиями может достигать 1-9%, а в отдельных случаях – 28%.

Методы диагностики заболевания. Диагноз балантидиаза устанавливается на основании данных эпидемиологических, клинических и инструментальных методов обследования.

Лабораторная диагностика основывается на обнаружении в нативных препаратах фекалий трофозоитов и цист паразита. Фекалии должны быть свежими и подогретыми до 30-350. В некоторых случаях применяют метод культивирования. Для обнаружения вегетативных форм исследуют мазки свежего (только что полученного) жидкого

кала или материала, взятого из-под края язвы при ректроманоскопии. Просмотр производится при малом (x80), а затем при большом (x400) увеличении, предпочтительно на нагревательном столике при 37°С.

Профилактика и меры борьбы состоят в предупреждении загрязнения окружающей среды необезвреженными фекалиями свиней и людей, соблюдении санитарно-гигиенических правил при строительстве и эксплуатации свинарников и уборных, а также выполнении правил личной гигиены. Важное значение имеет своевременное выявление и лечение больных балантидиазом.

ГЛАВА XXII. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ

Человек может быть хозяином свыше 250 видов гельминтов. Около половины из них относится к плоским, а остальные – к круглым червям.

То огромное внимание, которое уделяется проблеме гельминтозов, связано с тем, что гельминтозы на сегодняшний день являются, пожалуй, наиболее распространенными паразитарными заболеваниями человека. Согласно данным комитета Экспертов ВОЗ по гельминтозам (доклад №277) «... паразитические черви неблагоприятно воздействуют по существу на состояние здоровья населения всего мира». Гельминты могут паразитировать в любых органах и тканях животных организмов, в том числе во всех органах и тканях человека. Кишечник человека – наиболее частое место обитания гельминтов. Легкие могут служить местом паразитирования легочного сосальщика, эхинококка. В печени паразитируют почти все трематоды (описторхис, клонорхис, фасциола и др.). В головном мозгу могут оседать личинки ленточных червей (цистицерк, ценур, эхинококк и др.). Мышцы являются излюбленным местом личинок трихинелл.

Клиническая картина гельминтозов человека является результатом весьма сложно переплетенных процессов влияния друг на друга паразита и хозяина. Ошибочно рассматривать клиническую картину гельминтозов как одностороннее влияние паразита на хозяина, или, наоборот, хозяина на паразита, ибо в основе как клинических, так и патогенетических явлений лежат отношения между организмом хозяина и паразита, образующих систему взаимного воздействия. Выраженность патогенного действия гельминтов и его характер в значительной степени зависят от числа особей паразита, проникающих в организм и

оседающих в нем (от его возрастной стадии), а также от особенностей их локализации в каждом индивидуальном случае.

22.1. ТИП ПЛОСКИЕ ЧЕРВИ (PLATHELMINTHES)

Плоские черви широко представлены в природе, известно около 7300 видов. Они встречаются в пресных и морских водоемах, почве. Многие виды ведут паразитический образ жизни.

Для плоских червей характерны развитие из трех зародышевых листков, билатеральная симметрия тела, которое уплощено в дорсовентральном направлении. Полость тела отсутствует. Внутренние органы погружены в рыхлую соединительную ткань – паренхиму. Кожно-мускульный мешок состоит из покровной ткани – тегумента (многоядерной неклеточной структуры) и трех слоев мышц – продольных, поперечных и косых.

Пищеварительная система имеется только у ресничных и сосальщиков, представлена передней и средней кишкой, которая заканчивается слепо. Непереваренные остатки выделяются через рот. У ленточных червей пищеварительной системы вообще нет, и питание осуществляется всей поверхностью тела.

Выделительная система представлена ветвящимися протонефридиями, которые начинаются в глубине паренхимы клетками звездчатой формы, получившими название конечных или терминальных. В них имеются канальцы с пучком ресничек, колеблющихся, как пламя свечи. Терминальные клетки открываются в канальцы. Последние впадают в боковые канальцы большего просвета, сообщающиеся с внешней средой выделительными порами (рис. 22.1).

Дыхательная система у плоских червей отсутствует. Могут дышать всей поверхностью тела или является анаэробами.

Кровеносная система у плоских червей также отсутствует. Частично ее функцию берет на себя у сосальщиков сильно разветвленный кишечник, из ветвей которого облегчается транспортировка питательных веществ по межклеточной жидкости к тканям.

Нервная система представлена окологлоточным нервным кольцом и отходящими от них нервными стволами, из которых лучше развиты два боковых.

Плоские черви, за исключением кровяных сосальщиков, являются гермафродитами.

Тип делится на три класса: Ресничные (Tutbellaria), Сосальщики (Trematoda) и Ленточные (Cestoidea). Медицинское значение имеют сосальщики и ленточные. По эпидемиологической классификации представители плоских червей относятся к биогельминтам (все

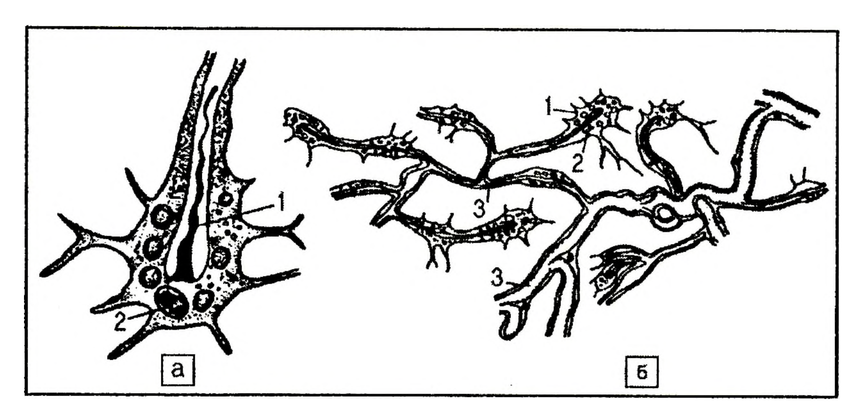


Рис. 22.1. Органы выделения плоских червей:
а - терминальная клетка (1 - пучок ресничек; 2 - ядро клетки); б - строение концевых отделов протонефридиев (1 - терминальная клетка; 2 - пучок ресничек; 3 - каналы выводящие продукты диссимиляции) (по П.Б. Гофман-Кадошникову, 1966).

трематоды, лентец широкий, свиной и бычий солитеры, эхинококк, альвеококк) и к контактным (карликовый цепень) гельминтам.

22.1.1. СОСАЛЬЩИКИ, ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Класс Сосальщики включает исключительно паразитических представителей. Форма тела, как правило, листовидная. В связи с паразитизмом у них сформировались мощные органы прикрепления – присоски, мелкие шипики, покрывающие все тело и облегчающие им прикрепление к хозяину. Сосальщики являются гермафродитами (рис. 22.2). Мужская половая система представлена двумя семенниками и семяпроводами, которые объединяясь образуют семяизвергательный канал, проходящий через мужской совокупительный орган – циррус. Женская половая система представлена яичником и половыми выводящими путями. Яйцеклетки по яйцеводу попадают в оотип – центральную камеру женской половой системы. При спаривании циррус выпячивается наружу и вводится во влагалище другого червя, благодаря чему сперматозоиды достигают семяприемника. Дополнительными образованиями женской половой системы являются желточники с протоками, тельца Мелиса. В оотип открывается также Лауреров канал, функция которого недостаточно изучена, и протоки телец Мелиса.

В жизненном цикле сосальщиков наблюдается чередование способов размножения, смена хозяев и чередование поколений.

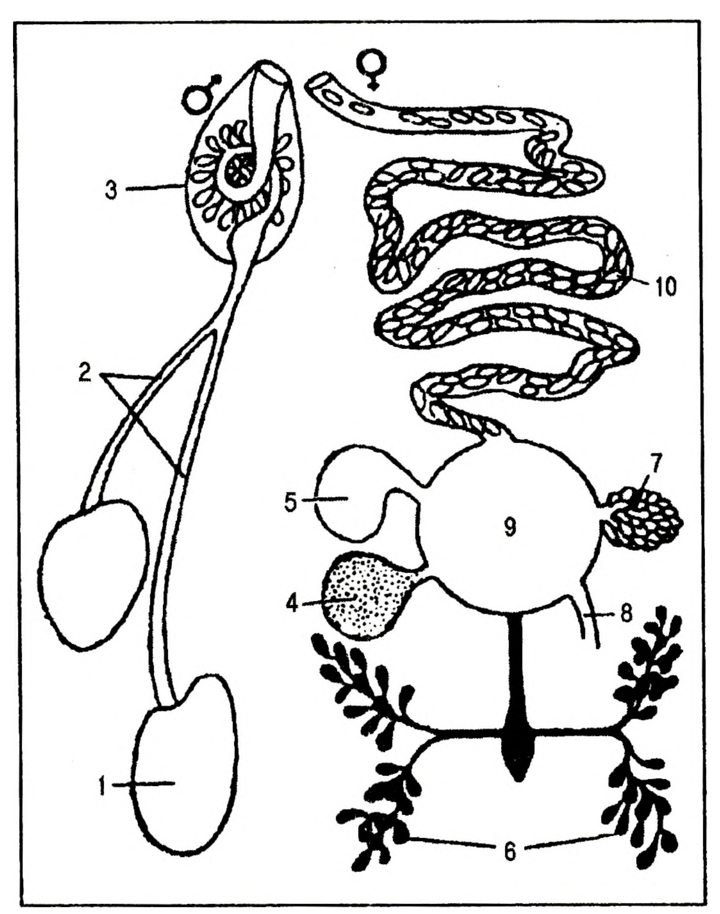


Рис. 22.2. Строение гермафродитной половой системы сосальщиков:
1 - семенник; 2 - семяпровод; 3 - циррус; 4 - яичник; 5 - семяприемник; 6 - желточники; 7 - тельце Мелиса; 8 - Лауреров канал; 9 - оотип; 10 - матка (по К.И. Скрябину, Р.С. Шульцу, 1929).

Взрослая стадия (марита) обитает в организме позвоночных. Выделяемые ею яйца для дальнейшего развития должны попасть в воду. Из яйца выходит ресничная личинка – мирацидий, которая обязательно должна попасть в организм промежуточного хозяина – брюхоногого моллюска. В последнем личинка превращается в спороцисту, в которой из зародышевых клеток партеногенетически развивается новое личиночное поколение – редии. Внутри редии из зародышевых клеток

партеногенетически образуется последующее личиночное поколение – церкарии, которые покидают организм моллюска и свободно плавают в поисках основного или второго промежуточного хозяина. При поиске основного хозяина церкарии могут инцистироваться на растениях, превращаясь в стадию адолескарии и затем могут быть проглоченными травоядными животными. Церкарии способны активно внедряться через неповрежденную кожу человека. Если в жизненном цикле имеется второй промежуточный хозяин, то церкарии, отыскав его, внедряются в мышцы, инцистируются и превращаются в метацеркарии (инвазионную стадию для основного хозяина). После проникновения инвазионных стадий сосальщиков в организм окончательного хозяина личинки мигрируют в его организме и находят тот орган, в котором достигают половой зрелости и будут обитать до естественной гибели.

Рассмотрим важнейших представителей класса Сосальщики – паразитов человека.

ПЕЧЕНОЧНЫЙ СОСАЛЬЩИК ***(Fasciola hepatica)*** – возбудитель фасциолеза, биогельминтоза, характеризующегося хроническим течением с преимущественным поражением печени и желчевыводящих путей (рис. 22.3.б). Паразит обитает в желчных протоках печени, желчном пузыре, иногда в поджелудочной железе. Фасциолез встречается повсеместно, но число случаев у человека регистрируется небольшое.

Морфология паразита. Марита фасциолы достигает в длину 3-5 см, тело листовидное, передний конец клювообразно оттянут. На теле имеется ротовая и брюшная присоски. Многолопастная матка невелика, розеткообразной формы, располагается позади брюшной присоски. За маткой лежит яичник, по бокам тела расположены многослойные желточники, среднюю часть тела занимают семенники. Яйца крупные, желто-коричневого цвета, овальной формы, на одном из полюсов легко различима крышечка, размеры – 125-150 х 62-81 мкм (рис. 22.4.1).

Цикл развития. Яйцо начинает развиваться, попав в воду, где из него выходит личинка – мирацидий, которая активно внедряется в тело промежуточного хозяина – малого прудовика Galba truncatula. В теле моллюска мирацидий сбрасывает ресничный покров и превращается в следующую стадию – спороцисту. В ней путем партеногенеза развивается новое личиночное поколение – редии. У них формируется рот, глотка, пищеварительная трубка. Редии также делятся партеногенетически, образуя следующее поколение личинок – церкарий, у которых уже имеются органы, характерные

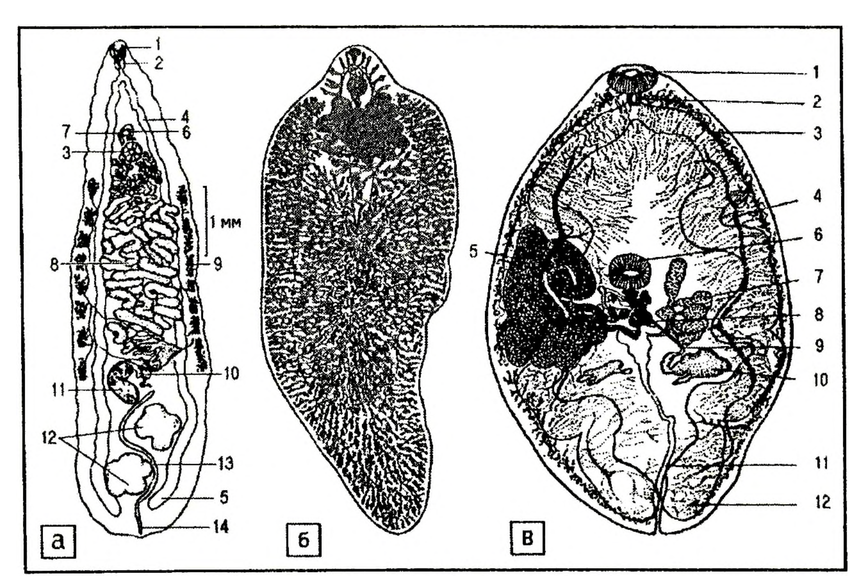


Рис. 22.3. Трематоды - паразиты человека:
а - кошачий сосальщик; б - печеночный сосальщик (1,3 - ротовая и брюшная присоски; 2 - глотка; 4,5 - ветви кишечника и их слепые окончания; 6 - женское половое отверстие; 7 - мужское половое отверстие; 11 - семяприемник; 12 - семенники; 13 - канал выделительной системы; 14 - выделительная пора) (по К.И.Скрябину, Р.С.Шульцу, 1929); легочный (в) сосальщик (1 - ротовая присоска; 2 - глотка; 3 - кишка; 4 - нервный ствол; 5 - матка; 6 - брюшная присоска; 7 - яичник; 8 - тельце Мелиса; 9 - семявыносящий канал; 10 - семенник; 11 - выделительный канал; 12 - желточники) (по П.Б. Гофман-Кадошникову, 1966 и А.А. Слюсареву, 1970).

для взрослого сосальщика. Церкарии покидают моллюска, активно передвигаются в воде, прикрепляются к стеблям растений и превращаются в новую личиночную стадию шарообразной формы – адолескарию. Последняя заглатывается окончательным хозяином. В кишечнике основного хозяина адолескарии освобождаются от защитных оболочек, с помощью гистолизинов пробуравливают его стенку и попадают в брюшную полость, откуда мигрируют в желчные ходы печени, где через 3-4 месяца достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца.

Патогенное действие, клиника. Молодые фасциолы в период миграции травмируют слизистую оболочку кишечника и, проникая в кровеносные сосуды, нарушают циркуляцию крови в печени. Нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-

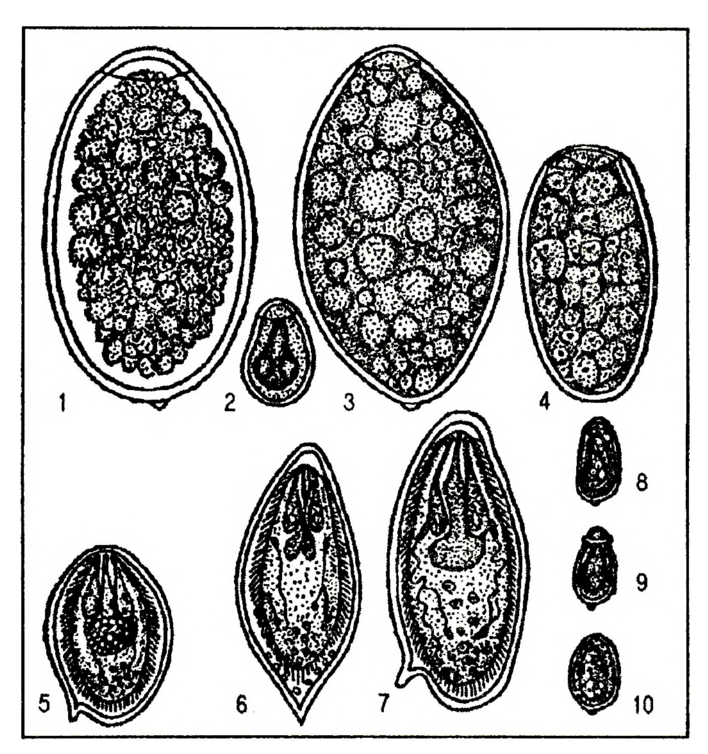


Рис 22.4. Яйца трематод:
1 - печеночный сосальщик; 2 - ланцетовидный сосальщик; 3 - фасциолопсис; 4 - парагонимус; 5 - японский сосальщик; 8 - описторхис; 9 - клонорхис; 10 - метагонимус (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко, 1976).

сосудистой, дыхательной, центральной нервной и ретикулоэндотелиальной систем. Возникает резкий дефицит витамина А и других витаминов-антиоксидантов, развивается аллергизация организма. Инкубационный период при фасциолезе продолжается 1-8 недель. Различают острый и хронический периоды заболевания. В острую (миграционную) стадию развивается аллергический миокардит и в большей степени выражены признаки поражения печени, выявляется выраженный эозинофильный лейкоцитоз. Через 3-6 месяцев после заражения появляются симптомы свойственные хронической стадии заболевания. Размеры печени вновь увеличиваются, появляются расстройства стула, анемия, гепатит и нарушение питания.

Эпидемиология. Основным источником заражения служит

крупный рогатый скот. Яйца фасциол зимой в водоемах и на пастбищах сохраняются до 2 лет. Адолескарии при 100% относительной влажности переносят температурные колебания в пределах от -18 до +42°С. В условиях относительной влажности 25-30% они погибают при 36°С. Человек заражается при употреблении в пищу дикорастущих растений (кресс-салат водяной, дикий лук, щавель), при питье воды из загрязненных адолескариями водоемов или купании в них, при употреблении в пищу огородных овощей (салат, лук), для полива которых использовалась вода из таких источников. Пик заражения приходится на летние месяцы.

Методы диагностики заболевания. Лабораторная диагностика основывается на нахождении яиц фасциолы в фекалиях. Транзиторные яйца могут быть обнаружены и у здоровых людей после употребления ими печени больных животных. Учитывая вышеизложенное, при обследовании на фасциолез необходимо исключить из рациона пациента печень. Кроме того, для диагностики фасциолеза применяются серологические реакции – иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, латексагглютинации, связывание комплемента.

Профилактика. Меры личной профилактики фасциолеза сводятся к исключению из употребления при питье нефильтрованной воды из опасных в этом отношении водоемов, тщательному мытью овощей, употребляемых в пищу в сыром виде. Меры общественной профилактики строятся на лечении больных животных и людей, смене пастбищ, санитарно-просветительной работе.

ПЕЧЕНОЧНЫЙ СОСАЛЬЩИК ГИГАНТСКИЙ *(Fasciola gigantica)* – возбудитель фасциолеза, встречающегося в Узбекистане, Юго-Восточной Азии, на Гавайских островах.

Для фасциолы гигантской характерны большие размеры тела (до 75 мм) и слабое выступание передней части тела, размеры яйца 137-162 x 87-112 мкм). В связи с крупными размерами фасциолез, вызываемый этим паразитом, протекает более тяжело. Цикл развития, диагностика и профилактика не отличаются от предыдущего вида.

ФАСЦИОЛОПСИС *(Fasciolopsis buski)* – возбудитель фасциолопсидоза. Размеры тела могут достигать 70 мм в длину. Для паразита характерны: толстое тело, кишечник в виде двух неразветвленных трубок, размеры яйца 130-140 x 80-85 мкм (рис. 22.4.3).

Взрослые формы фасциолопсис паразитируют в тонком кишечнике человека, свиней. Промежуточные хозяева – моллюски рода Segmentina. Церкарии инцистируются на плодах водяного ореха, водяного каштана. После заражения миграция паразита не происходит.

Основные симптомы заболевания обусловлены нарушениями

моторной, секреторной, пищеварительной и всасывательной функций желудочно-кишечного тракта.

Распространен фасциолопсидоз в районах Центрального и Южного Китая, странах Южной Азии.

Способ заражения – пероральный. Диагностика и профилактика фасциолопсидоза такие же, как и при фасциолезе.

КОШАЧИЙ СОСАЛЬЩИК ***(Opisthorchis felineus)*** – возбудитель описторхоза, биогельминтоза, характеризующегося поражением гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Заболевание впервые было описано К.Н. Виноградовым в 1891 г. в Сибири (рис. 22.3.а).

Морфология паразита. Тело паразита достигает в длину 13 мм; кишечная трубка имеет два неразветвленных ствола, которые тянутся по бокам к заднему концу, где заканчиваются слепо. В средней части тела находится разветвленная матка, за ней следует округлый яичник. В задней части тела расположены два розетковидных семенника. Яйцо кошачьего сосальщика имеет овальную форму, желтоватую окраску, на переднем конце имеет крышечку. Размеры яйца 26-30 х 10-15 мкм.

Цикл развития. Яйцо должно попасть в пресную воду, где проглатывается промежуточным хозяином – моллюском Bithinia leachi, в задней кишке которого из яйца выходит мирацидий, проникает в печень и превращается в спороцисту (рис. 22.5). Последняя имеет мешковидное тело, заполненное зародышевыми клетками, которые делятся партеногенетически и дают второе поколение, называемое редиями. Редии делятся партеногенетически и дают третье поколение, получившее название церкарии. У них имеются ротовая и брюшная присоски, двуветвистый кишечник и хвост. Церкарии выходят из тела моллюска, свободно плавают в воде и при встрече с рыбами из семейства Карповые активно внедряются в их тело, проникают в мускулатуру. Здесь они превращаются в метацеркариев. Таким образом, рыбы служат вторым промежуточным хозяином описторхиса. Дикие и домашние рыбоядные млекопитающие, а также человек заражаются при поедании свежей, свежемороженой, вяленой или недостаточно прожаренной рыбы. Молодые двуустки освобождаются в кишечнике человека от защитных оболочек и с помощью гистолизинов проникают в поджелудочную железу или печень.

Патогенное действие, клиника. Заболевание протекает в острой фазе с выраженными аллергическими симптомами. Хроническая стадия заболевания проявляется симптомами поражения гепатобилиарной системы. Больные жалуются на чувство тяжести, распирания в эпигастральной области, правом подреберье. Аппетит

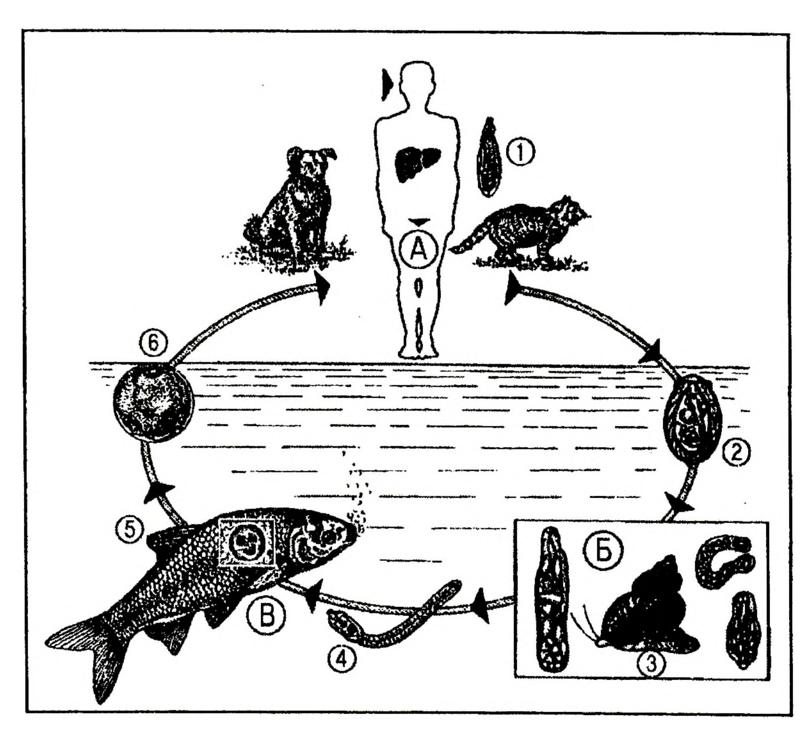


Рис. 22.5. Жизненный цикл Opisthorchis felineus:
А - окончательный хозяин; Б - промежуточный хозяин; В - дополнительный хозяин; 1 - марита; 2 - яйцо; 3 - моллюск рода Bythinia; 4 - церкария; 5-6 - метацеркарии (по G. Piekarski, 1962).

снижается, появляется тошнота, рвота, нередки диспепсические расстройства. Длительное течение инвазии может приводить к формированию синдрома хронического гепатита, а в последующем – к развитию цирроза печени и даже рака печени (гепатоцеллюлярная карцинома). При поражении поджелудочной железы возникают боли опоясывающего характера. У больных хроническим описторхозом нередко развиваются хронический гастрит, дуоденит, гастродуоденит, вплоть до образования язв.

Эпидемиология. Описторхоз – биогельминтоз, зооноз, встречающийся в Западной Сибири, Волжско-Камском бассейне, в бассейнах рек Дона, Днепра, Днестра, Северного Донца, а в Беларуси – в бассейнах Немана, Припяти.

Методы диагностики заболевания. Диагностика описторхоза основывается на учете эпидемиологического анамнеза, употреблении в пищу свежезамороженной, малопросоленной, недостаточно провяленной или прожаренной рыбы семейства карповых. Для серологической диагностики описторхоза применяются иммунологические тест-системы, на основе иммуноферментного анализа, а также непрямой гемагглютинации. Однако они не дают основания для установления окончательного диагноза и требуют паразитологического подтверждения, которое устанавливается при обнаружении в дуоденальном содержимом или в фекалиях яиц кошачьей двуустки, которые начинают выделяться не ранее чем через 4 - 6 недель после заражения.

Профилактика. Личная профилактика описторхоза направлена на искоренение вредной привычки употреблять сырую, вяленую рыбу; общественная профилактика – на санитарно-просветительную работу, строгий санитарный надзор за продажей рыбы и приготовлением продуктов из нее.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ОПИСТОРХОЗА ВИВЕРРЫ *(Opisthorchis viverrini)*. Тело достигает в длину 10 мм. Семенники у паразита крупнодольчатые. Яйца мелкие, с крышечкой на одном из полюсов и небольшим утолщением оболочки на обоих полюсах. Окончательными хозяевами являются дикие хищные млекопитающие из семейства кошачьих, собаки и человек. В роли промежуточного хозяина выступают моллюски рода Bithynia. Марита паразитирует в билиарной системе, протоках поджелудочной железы.

В острой стадии болезни наблюдаются лихорадка, кожные высыпания, явления бронхита, в хронической – явление холецисто-холангита, гастродуоденита, панкреатита.

Описторхоз виверры распространен в Таиланде, Лаосе, на о. Тайвань, в Индии.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой или слабо провяленой рыбы с живыми метацеркариями.

Для диагностики проводятся копрологическое исследование и овоскопия дуоденального содержимого. Обнаружение яиц гельминтов является абсолютным доказательством инвазии.

КИТАЙСКИЙ СОСАЛЬЩИК *(Clonorchis sinensis)* – возбудитель клонорхоза, биогельминтоза, на ранней стадии проявляющийся аллергическими сиптомами, а в хронической – с преимущественным поражением билиарной системы и поджелудочной железыРазмеры гельминта 10-20 х 2-4,5 мм. Передний конец тела утончен и несет ротовую присоску. Семенники ветвистые и располагаются в задней

части тела. Яйца трудно отличимы от яиц описторхиса, сохраняют жизнеспособность в воде до 3 месяцев. Размеры яйца 26-30 х 10-15 мкм (рис. 22.4.9).

Промежуточные хозяева: первый – моллюски рода Bithynia, второй – рыбы семейства Карповые.

Окончательные хозяева – человек и рыбоядные млекопитающие. Клонорхоз – биогельминтоз, зооноз.

Распространен в Китае, Корее, Вьетнаме, Японии.

Патогенез, клиника, диагностика и профилактика такие же, как при описторхозе.

ЛЕГОЧНОЙ СОСАЛЬЩИК ***(Paragonimus westermani)*** – возбудитель парагонимоза, биогельминтоза, проявляющегося поражением органов дыхания.

Морфология паразита. Тело сосальщика имеет яйцевидную форму, может напоминать семя апельсина, покрыто шипиками, в длину достигает от 7,5 до 16 мм (рис. 22.3.в). Яйца золотисто-коричневого цвета, размером 80-110 х 50-60 мкм, имеется плоская крышечка с небольшим выступом (рис. 22.4.4).

Цикл развития. Легочный сосальщик развивается со сменой двух промежуточных хозяев: первый – моллюски рода Oncomelania, где из яйца развивается личиночная стадия – церкария, которая покидает моллюска и внедряется во второго промежуточного хозяина (крабы, раки, креветки). Здесь паразит достигает инвазионной стадии – метацеркария, которой может заразиться окончательный хозяин. Им могут быть человек, свинья, кошка, собака, выдра, норка (рис. 22.6).

Взрослые паразиты поселяются в легких, мигрируя из кишечника через брюшную полость диафрагму и плевру. Сама миграция сопровождается аллергическими реакциями. Локализация паразита в легких приводит к очаговой пневмонии.

Эпидемиология. Парагонимоз – природно-очаговое заболевание, встречающееся в тропическом поясе Старого и Нового Света, в Приамурье и Приморском крае, в отдельных районах Японии, Южного Китая. Заражение пероральное в районах, где население употребляет в пищу сырых ракообразных.

Методы диагностики заболевания. Диагностика парагонимоза проводится на основании изучения мазков мокроты и фекалий, где можно обнаружить яйца гельминтов, а также с помощью иммунологических реакций – непрямой гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

Профилактика. Личная профилактика строится на принципе: не употреблять в пищу сырых крабов, креветок, раков, а общественная –

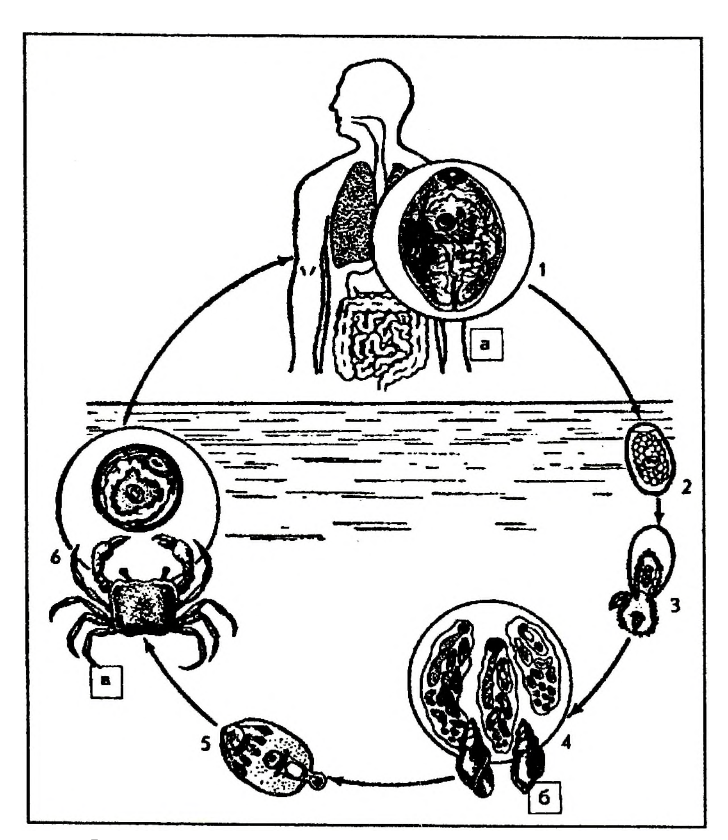


Рис. 22.6. Жизненный цикл Paragonimus westermani:
а - окончательный хозяин; б - промежуточный хозяин (моллюск рода Melania); в - дополни-тельный хозяин (пресноводный краб); 1 - марита; 2 - инвазионное яйцо; 3 - мирацидий; 4 - спороциста и две редии; 5 - церкария; 6 - метацеркария (по А.Mate, 1962).

в санитарно-просветительной работе.

ЛАНЦЕТОВИДНЫЙ СОСАЛЬЩИК (Dicrocoellium lanceatum) – возбудитель дикроцелиоза. Паразитирует в желчных ходах печени крупного и мелкого рогатого скота. Очень редко встречается у человека.

Морфология паразита. Длина тела сосальщика около 10 мм, в форме ланцета. Кишечник образует два неразветвленных ствола,

которые тянутся по бокам тела к заднему концу и заканчиваются слепо. Два округлых семенника расположены позади брюшной присоски, за ними находится округлый яичник, пара желточников, семяприемник и сильно развитая матка, занимающая заднюю часть тела (рис. 22.3.в). Яйца размером 38-45 х 25-30 мкм. Могут иметь окраску от желтоватого до темно-коричневого цвета, овальной формы, на одной из сторон имеется маленькая крышечка (рис. 22.4.2).

Цикл развития. Яйца ланцетовидного сосальщика вместе с фекалиями окончательного хозяина (травоядные млекопитающие) попадают во внешнюю среду. Для дальнейшего развития яйцо должно быть проглочено первым промежуточным хозяином (моллюски родов Zebrina и Helicela). В кишечнике моллюска из яйцевых оболочек освобождается мирацидий, который проникает в печень. Здесь он превращается в спороцисту первого порядка, в которой развиваются спороцисты второго порядка, а в них – церкарии. Последние проникают в легкие моллюска, инцистируются, склеиваются по несколько штук вместе, образуя сборные цисты. Последние выделяются со слизью наружу и попадают на растения. Здесь они могут быть съедены вторым промежуточным хозяином – муравьями рода Formica. В них церкарии покидают защитные оболочки и превращаются в следующую личиночную стадию – метацеркарию. Заражение животных и человека происходит при случайном проглатывании муравьев с травой.

По характеру течения заболевания дикроцелиоз сходен с фасциолезом. Дикроцелиоз встречается повсеместно.

Методы диагностики заболевания. Диагностика основывается на обнаружении яиц в фекалиях больного.

Профилактика. Личная профилактика строится на соблюдении мер защиты от попадания в пищу муравьев, а общественная – на дегельминтизации скота и санитарной охране пастбищ.

КРОВЯНЫЕ СОСАЛЬЩИКИ, или шистосомы, возбудители шистосомозов. К этой группе относятся раздельнополые организмы, обитающие в кровеносных сосудах тела человека. Для самцов характерно широкое тело, а для самок – шнуровидное. Самки по достижении половой зрелости размещаются в гинекофорном канале на брюшной стороне самцов. Тело самцов более широкое и короткое, чем у самок. Присоски невелики и располагаются на переднем конце тела.

Шистосомы встречаются в тропических широтах Азии, Африки и Америки.

Цикл развития. Окончательным хозяином для шистосом

является человек, а промежуточным – некоторые виды пресноводных моллюсков тропиков. Из яйца, попавшего в воду, выходит мирацидий, который затем в моллюске проходит стадии спороцисты первого и второго порядков и церкария. Церкарии, покинув промежуточного хозяина, плавают в воде и активно вбуравливаются в кожу человека при купании, работе в воде на рисовых полях, оросительных системах. Одежда не препятствует проникновению церкариев в организм человека. На месте проникновения возникают кожные поражения - церкариозы, проявляющиеся в виде сыпи, зуда. Проникшие в организм человека церкарии по лимфатическим и кровеносным сосудам попадают в правое сердце, затем в легкие и далее в вены брыжейки, стенок кишечника и мочеполовой системы.

Известны несколько видов шистосом, три из которых наиболее часто паразитируют у человека (рис. 22.7).

Schistosoma haematobium – возбудитель урогенитального шистосомоза. Паразитирует в крупных венах брюшной полости и органов мочеполовой системы. Самец длиной до 15, самка – 20 мм. Поверхность тела мелко-бугристая. Яйца овальной формы с терминальным шипом, имеют желтовато-коричневую прозрачную оболочку. Размеры яйца – 112-170 x 40-70 мкм (рис. 22.4.6). Самка производит 20-300 яиц в сутки. Промежуточными хозяевами являются моллюски из родов Bullinus, Planorbis или Planorbarius, окончательными – человек и обезьяны (рис. 22.8). Яйца с помощью шипа разрушают

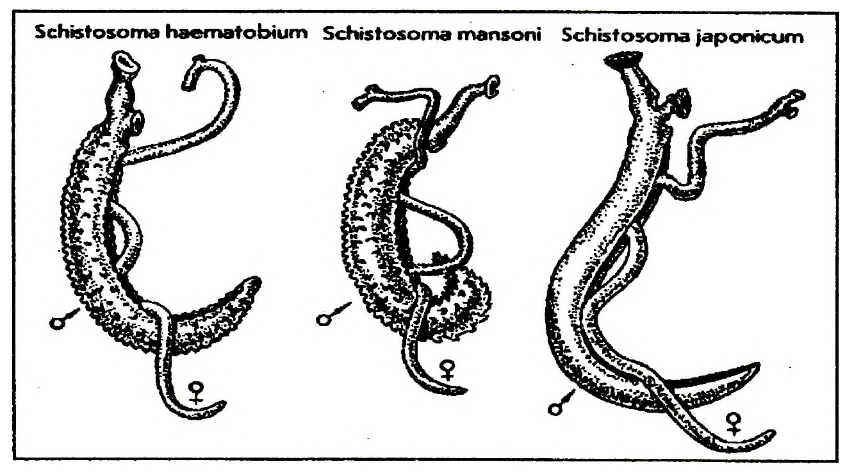


Рис. 22.7. Кровяные сосальщики (по C.Belding, 1942).

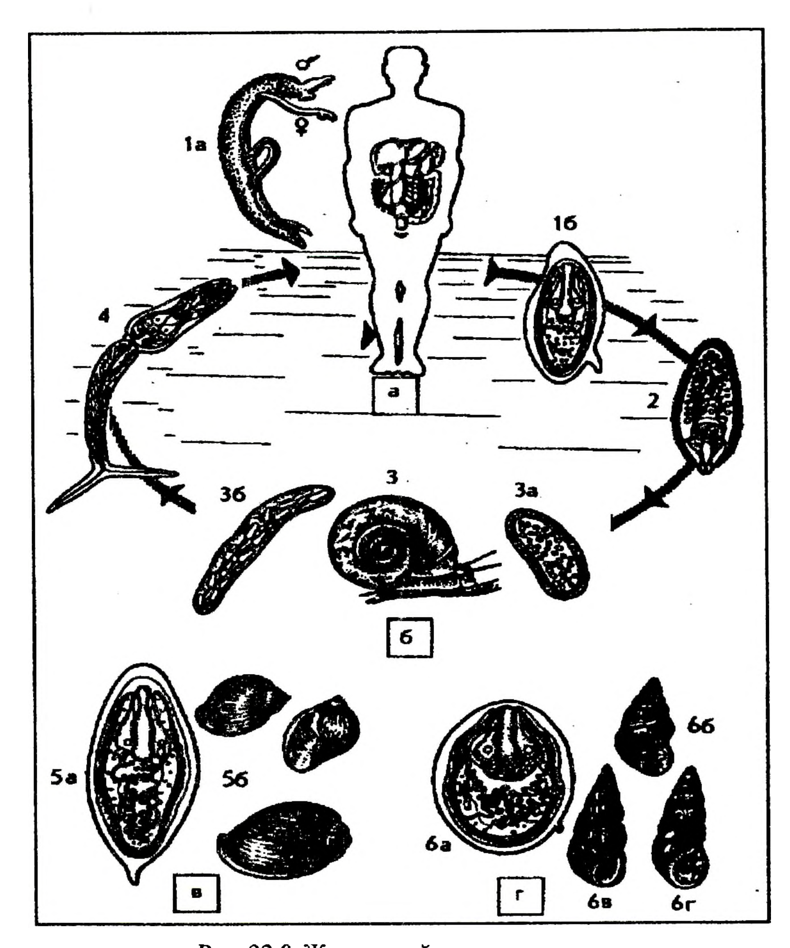


Рис. 22.8. Жизненный цикл шистосом:
а - окончательный хозяин; 1а - копулирующие самец и самка; 1б - инвазионное яйцо; 2 - мирацидий; 3 - церкарий; б - промежуточный хозяин (3а - спороциста 1-го возраста; 3б - спороциста 2-го возраста; 3 - моллюск рода Planorbis); в: 5а - яйцо Schistosoma haemotobium; 5б - моллюск рода Bullinus; г: 6а - яйцо S. japonicum; 6б - моллюск рода Schistosoma; 6в - моллюск р. Oncomelania; 6г - моллюск рода Katayama (по G.Piekarski, 1962).

стенку кровеносных сосудов, затем они попадают в мочеточник или в мочевой пузырь и с мочой выводятся во внешнюю среду. Яйца паразита попадают в мочу только в жаркое время суток.

У больных мочеполовым шистосомозом отмечаются кровь в моче, боли в надлобковой области, нередко образование камней в мочевыводящих путях. В очагах мочеполового шистосомоза рак мочевого пузыря встречается в 10 раз чаще.

Урогенитальный шистосомоз встречается на Ближнем Востоке, в Африке, на островах Индийского океана, имеются небольшие очаги в Индии.

Schistosoma mansoni – возбудитель кишечного шистосомоза. Размеры самца 6-13 мм в длину, самки – от 7 до 17 мм. Яйца имеют желтовато-коричневую оболочку с шипом на боковой стороне. Размеры яйца – 144-175 x 45-68 мкм. Самка производит около 100-300 яиц в сутки. Окончательные хозяева – человек, крупный рогатый скот, собаки; промежуточные хозяева – моллюски родов Planorbis, Physopsis, Biomphallaria (рис. 22.8).

У человека паразиты заселяют брыжеечные вены толстого кишечника и систему воротной вены печени. У больного наблюдаются явления колита, понос с примесью крови, возможен полипоз толстой кишки, симптомы венозного застоя и цирроза печени.

Кишечный шистосомоз отмечается в Северной, Экваториальной, Юго-Восточной Африке, Юго-Западной Азии, Бразилии, Венесуэле.

Schistosoma japonicum – возбудитель японского шистосомоза. Паразитирует в кровеносных сосудах кишок. Поэтому клиника соответствует описанной при кишечном шистосомозе. Самец размером 9,5-17,8 мм, а самки – 15-20 мм в длину (рис. 22.8). Кутикула покрыта мелкими шипами. Размеры яиц 70-100 x 50-65 мкм (рис. 22.4.5). Яйца более округлые, чем у описанных выше видов; шип расположен на боковой поверхности, имеет очень малые размеры. Самка производит около 1500-3500 яиц в сутки. Промежуточными хозяевами являются моллюски рода Oncomelania, а окончательные – человек, копытные, собаки, грызуны.

Клиническая симптоматика в значительной степени схожа с таковой при кишечном шистосомозе, однако имеет свои особенности. Хроническая стадия инвазии наступает раньше – через 25-30 дней от момента внедрения церкариев. Распространенный дерматит выявляется чаще. Количество эозинофильных лейкоцитов может достигать 80 %. Массивный занос яиц S. japonicum приводит к более частым поражениям печени, лёгких, почек. В острой фазе инвазии возможно развитие диффузных поражений головного мозга аллергической природы. Прогноз всегда неблагоприятный при позднем лечении.

Японский шистосомоз распространен в Южной Японии, Южном Китае, на Филиппинах.

Способ заражения для всех видов шистосом – перкутанный.

Методы диагностики заболеваний. Диагностика шистосомозов человека строится на нахождении яиц паразитов в моче или в фекалиях больного, а также с помощью серологических реакций – иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, энзиммеченых антител.

Профилактика. Меры личной профилактики сводятся к тому, чтобы не купаться и не иметь контакта с водой, где могут быть церкарии различных видов шистосом. Общественная профилактика включает лечение больных, предохранение водоемов от загрязнения человеческими испражнениями и санитарно-просветительную работу.

22.1.2. ЦЕСТОДЫ, ПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Ленточные черви, как и сосальщики, – паразиты позвоночных животных. Для них характерна лентовидная форма тела (стробила). Стробила, как правило, разделена на многочисленные членики (проглоттиды). На переднем конце червя находится головка (сколекс), с органами прикрепления – присосками, крючьями, присасывательными щелями (ботриями). За головкой располагается несегментированная шейка, от которой отпочковываются молодые членики с недифференцированными системами органов. В средней части тела располагаются гермафродитные проглоттиды с развитой мужской и женской половыми системами. В конце стробилы находятся зрелые членики, которые содержат заполненную яйцами матку и рудименты остальных органов. Зрелые проглоттиды постепенно отрываются и выводятся наружу, а от шейки образуются новые молодые проглоттиды.

Снаружи тело червя покрыто кожно-мускульным мешком, поверхностный слой которого (тегумент) морфологически сходен с таковым сосальщиков, а функционально аналогичен слизистой оболочке кишок позвоночных. Тегумент цестод выделяет антипротеолитические ферменты, предохраняющие паразита от переваривания в кишках хозяина.

Пищеварительная система отсутствует. Цестоды питаются всей поверхностью тела осмотически.

Дыхательной системы нет. В связи с обитанием ленточных червей в бескислородной среде биоэнергетические процессы протекают по типу брожения.

Выделительная система протонефридиального типа. Главные стволы протонефридиев расположены по боковым сторонам тела.

Нервная система представлена ганглием, расположенным в

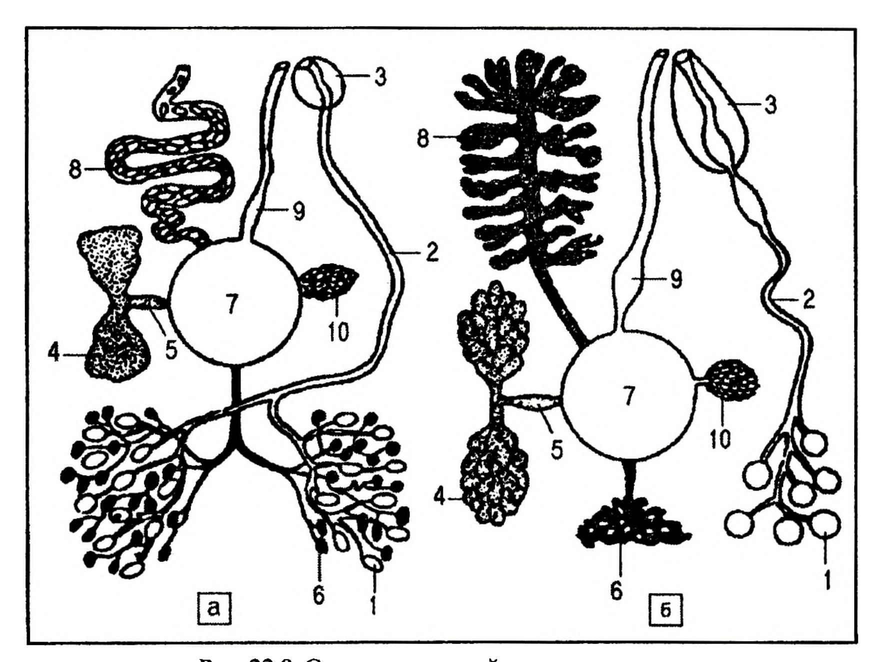


Рис. 22.9. Строение половой системы цестод:
а - лентецы; б - цепни; 1 - семенники; 2 - семяпроводы; 3 - циррус; 4 - яичник; 5 - яйцевод; 6 - желточник; 7 - оотип; 8 - матка; 9 - влагалище; 10 - тельце Мелиса (по К.И. Скрябину, Р.С. Шульцу, 1929).

сколексе и двумя главными боковыми стволами, отходящими от нервного узла, которые тянутся вдоль всего тела.

Половая система хорошо сформирована в гермафродитных проглоттидах. Она включает яичник, желточник, влагалище, оотип, недоразвитую матку, семенники, семяизвергательный канал и копулятивный орган – циррус (рис. 22.9). Осеменение перекрестное.

Цикл развития ленточных червей связан у большинства с попаданием во внешнюю среду инвазионного яйца (рис. 22.10). Оно содержит личинку с крючьями – онкосферу, которая может развиваться в промежуточном хозяине при попадании в его пищеварительную систему. Онкосфера с помощью крючьев проникает через кишечную стенку в кровеносные или лимфатические сосуды и мигрирует по организму, оседая в печени, легких, мышцах, где, разрастаясь, превращается в финну. Строение финн различно и характерно для каждого вида цестод. Различают шесть видов финн:

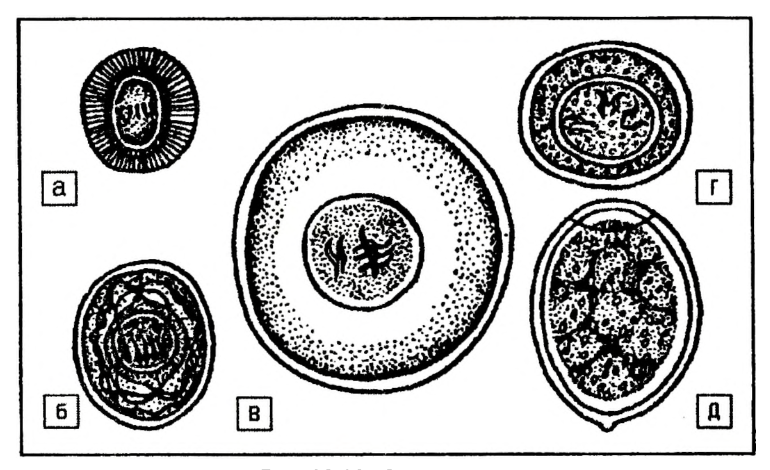


Рис. 22.10. Яйца цестод:
а - тениид; б - карликового цепня; в - крысиного цепня; г - дипилидиум; д - лентеца широкого (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко, 1976).

1. Цистицерк, имеющий форму пузыря, заполненного жидкостью, внутрь которого ввернута головка с присосками (рис. 22.11.а). Последняя может выворачиваться наружу.

2. Ценур – пузырь с несколькими ввернутыми головками (рис. 22.11.б).

3. Цистицеркоид – имеется вздутая часть с ввернутой головкой, на заднем конце которой находится хвостовой придаток (рис. 22.11.г).

4. Ларвоциста цистного эхинококка – большой материнский пузырь с дочерними и внучатыми пузырями внутри (рис. 22.11.в). В последних развиваются сколексы. Полость пузыря заполнена жидкостью, содержащей продукты жизнедеятельности паразита.

5. Ларвоциста альвеококка – конгломерат большого количества мелких, неправельной формы пузырьков, от внешней поверхности которых отпочковываются дочерние пузырьки. Ларвоциста имеет тенденцию прорастать в соседние ткани.

6. Плероцеркоид – имеет червеобразную форму, на переднем конце его тела находятся две присасывательные бороздки – ботрии (рис. 22.11.д).

Личинка, попав в окончательного хозяина, под влиянием пищеварительных ферментов превращается во взрослую особь. Головка выво-

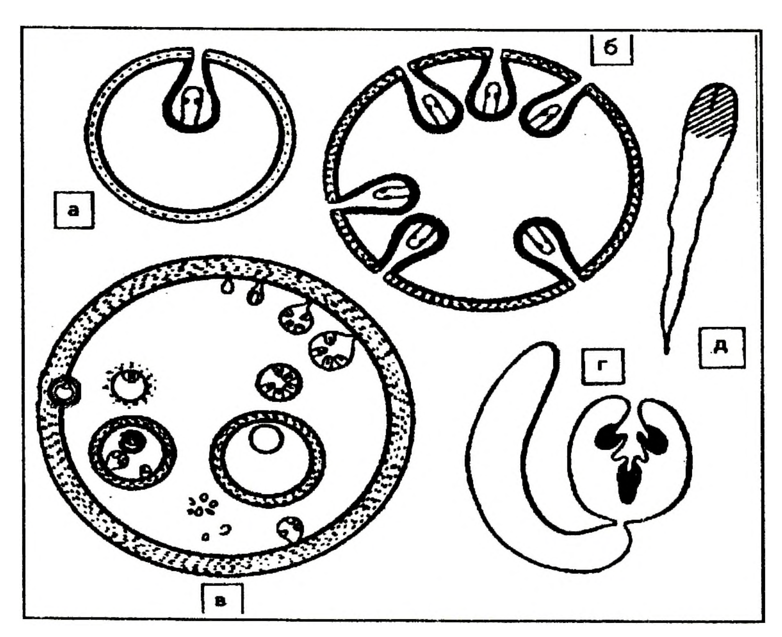


Рис. 22.11. Строение личиночной стадии цестод:
а - цистицерк; б - ценур; в - эхинококк; г - цистицеркоид; д - плероцеркоид (по Е.Н. Павловскому, 1951).

рачивается и прикрепляется к стенке кишки, а пузырь распадается. Окончательные хозяева обычно заражаются, поедая промежуточных хозяев, в организме которых находятся финны. Те и другие в большинстве случаев являются позвоночными животными.

Болезни, вызываемые ленточными червями, называют цестодозами. Это зоонозные биогельминтозы и контактные антропонозные гельминтозы (гименолепидоз).

Рассмотрим важнейших представителей из класса Ленточные черви, которые паразитируют у человека.

ЦЕПЕНЬ ВООРУЖЕННЫЙ ***(Taenia solium)*** – возбудитель тениоза, биогельминтоза, основным клиническим проявлением которого является нарушение функций желудочно-кишечного тракта. В половозрелой стадии паразитирует в тонком кишечнике, а в стадии финны – в мышцах, в глазах, в головном мозге человека. Распространен повсеместно.

Морфология паразита. Паразит достигает в длину 3 м. На головке находятся четыре присоски и венчик из 22-32 крючьев (рис.

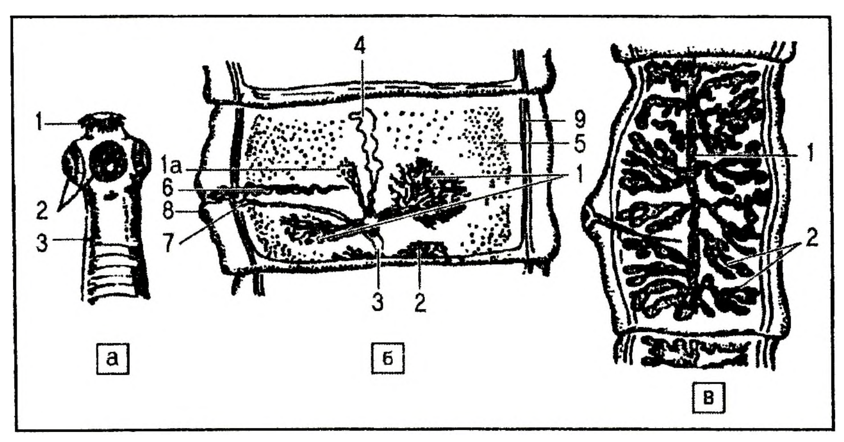


Рис. 22.12. Свиной цепень:
а - сколекс (1 - хоботок с крючьями; 2 - присоски; 3 - шейка); б - гермафродитный членик (1 - яичник; 1а - третья доля яичника; 2 - желточник; 3 - оотип; 4 - матка; 5 - семенники; 6 - семяпровод; 7 - влагалище; 8 - половая клоака; 9 - канал выделительной системы); в - зрелый членик (1 - основной ствол матки; 2 - боковые ветви) (по А.А. Слюсареву, 1970).

22.12). В гермафродитных члениках яичник имеет 3 дольки. В зрелых члениках матка образует 7-12 пар боковых ответвлений. Яйца округлой формы, имеют три оболочки. Наружная (нежная) с двумя филаментами имеется только, когда яйцо находится в матке. Вторая оболочка (эмбриональная) формируется онкосферой. Она толстая, радиально исчерченная, темно-коричневого цвета. Третья внутренняя (тонкая яйцевая оболочка) покрывает непосредственно онкосферу. Размеры яйца – 28-44 х 28-38 мкм (рис. 22.10.а).

Цикл развития. Окончательный хозяин паразита – человек. Промежуточный – свинья, изредка человек (рис. 22.13). Заражение свиньи происходит при поедании нечистот, в которых могут оказаться зрелые членики цепня вооруженного. В желудке свиньи из яиц выходят онкосферы, которые по кровеносным сосудам проникают в мышцы, где через два месяца превращаются в цистицерки (Cysticercus cellulosae), имеющие в диаметре 5-8 мм, а в паренхиматозных органах – 1,5 см. Продолжительность жизни цистицерков у свиньи 3-6 лет, после чего они сморщиваются, погибают и петрифицируются.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины. Цистицерки,

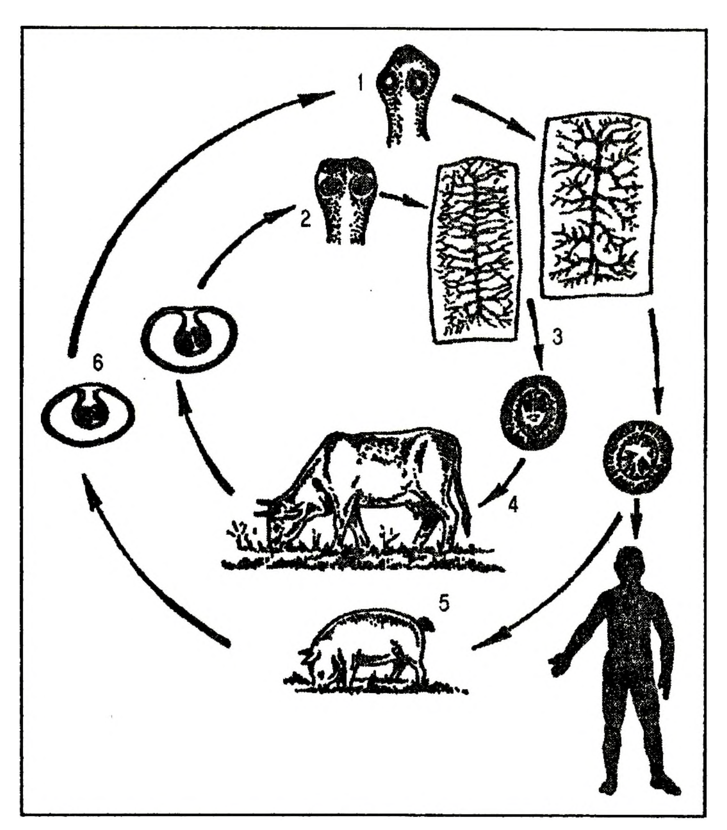


Рис. 22.13. Жизненный цикл Taenia solium (1) и Taeniarhynchus saginatus (2): 3 - зрелые членики; 4 - яйца; 5 - промежуточные хозяева; 6 - финны (по G. Piekarski, 1962, с изменениями).

попав в кишечник, выворачивают сколекс, фиксируются к ворсинке слизистой и начинают отпочковывать членики. Через два-три месяца гельминт достигает половой зрелости. Через 2-3 месяца после заражения от цепня начинают отделяться членики со зрелыми яйцами. С фекалиями выделяются преимущественно кусочки стробилы, состоящие из 5-6 члеников. Продолжительность жизни цепня вооруженного в кишечнике человека составляет несколько лет.

Патогенное действие, клиника. Патогенное влияние обусловлено механическим воздействием, объеданием организма хозяина. При тениозе наблюдается расстройство пищеварения, малокровие,

общая слабость.

У больных тениозом при рвоте возможно попадание зрелых проглоттид вооруженного цепня в желудок. Зрелые членики при переваривании высвобождают цистицерки, которые проникают через стенку желудка в кровеносные и лимфатические сосуды и оседают в мышцах, глазу, головном мозге. Цистицеркоз мозга, глаз – тяжелейшее заболевание человека.

Методы диагностики заболевания. Диагноз тениоза ставится на основании нахождения зрелых проглоттид вооруженного цепня в фекалиях человека. Обязательно учитывается количество боковых ветвей матки в зрелом членике. При цистициркозе мозга применяются иммунологические методы (реакция непрямой иммунофлуоресценции, гемагглюцинации, энзиммеченых антител).

Профилактика. Личная профилактика сводится к неупотреблению в пищу сырой и полусырой свинины, а общественная – к согласованной работе санитарной и ветеринарной (экспертиза свинины на бойнях и рынках) служб, выявлению и лечению больных тениозом.

ЦЕПЕНЬ НЕВООРУЖЕННЫЙ ***(Taeniarhynhus saginatus)*** – возбудитель тениаринхоза, биогельминтоза с хроническим течением, характеризующимся желудочно-кишечными расстройствами. В ленточной стадии паразитирует в тонком кишечнике человека. Распространен повсеместно.

Морфология паразита. Паразит достигает в длину 4-10 м (рис. 22.14). На головке имеются только 4 присоски. Гермафродитные членики – квадратной формы. Матка не разветвляется, яичник двудольчатый. Зрелые членики сильно вытянуты. Матка разветвлена, число ее боковых ветвей достигает 17-34 пар. Яйца такие же, как и у вооруженного цепня. Они не имеют видовых особенностей, поэтому при диагностике указывается только родовая принадлежность (яйца тениид). Число яиц в каждой из зрелых проглотид достигает 175 тыс. За год цепень невооруженный выделяет около 2 500 зрелых проглоттид.

Цикл развития. Основной хозяин – человек, промежуточный – крупный рогатый скот (рис. 22.13). Зрелые членики выделяются с фекалиями группами по 5-6. Корова, проглотив такие членики, становится промежуточным хозяином паразита. В мышцах формируются финны (цистицерки). Заболевание сходно с тениозом. Следует помнить, что проглотиды способны активно выползать из заднепроходного отверстия и ползать по телу и белью, привлекая внимание больного. При поедании финнозного мяса в желудке человека под действием пищеварительных соков головка выворачивается, прикрепляется к ворсинкам кишки, и

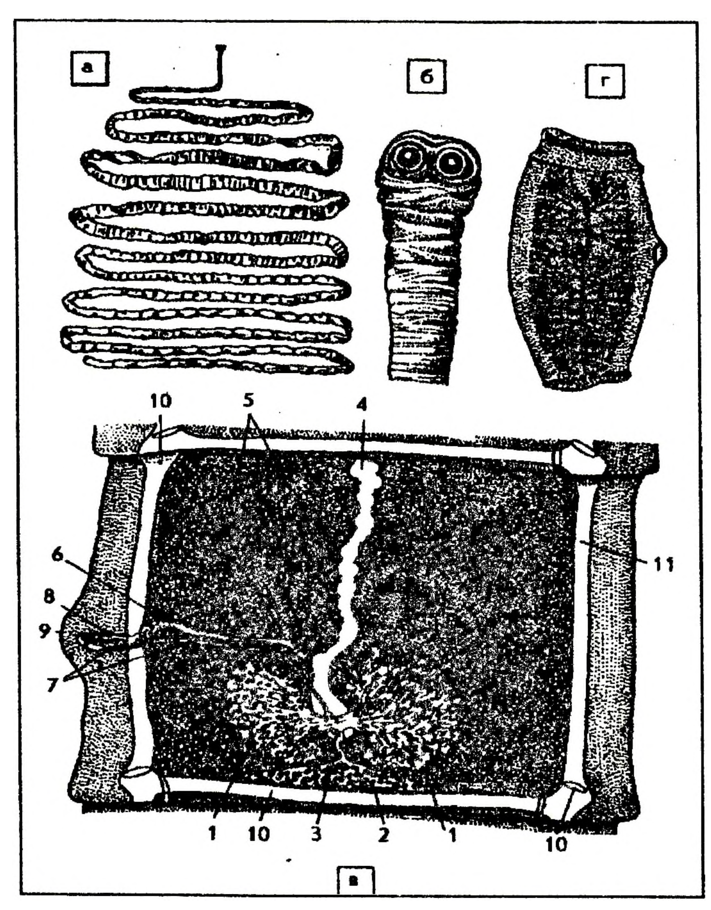


Рис. 22.14. Цепень невооруженный:
а - половозрелый паразит; б - сколекс; в - гермафродитный членик; г - зрелый членик; 1 - яичник; 2 - желточник; 3 - тельце Мелиса; 4 - матка; 5 - семенники; 6 - семяпровод; 7 - влагалище; 8 - циррус; 9 - половая клоака; 10 - каналы выделительной системы; 11 - нервный ствол (по А.А.Слюсареву, 1970).

паразит начинает расти.

Патогенное действие, клиника. По характеру заболевание сходно с тениозом. Патогенное влияние паразита обусловлено действием его присосок и подвижных элементов стробилы, которые повреждают слизистую, раздражают рецепторы кишечника и влияют

на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта в целом. Определенное значение имеет сенсибилизация организма хозяина продуктам метаболизма паразита. Больные жалуются на тошноту, иногда рвоту, изжогу, изменение аппетита, чувство тяжести и боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул. Нередко наблюдается снижение секреции желудочного сока. Закупорка кишечника клубками тениид может привести к развитию симптомов кишечной непроходимости. Иногда при тениаринхозе наблюдается симптомокомплекс язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желчной колики. Финнозная стадия в организме человека не развивается.

Методы диагностики заболевания. Наиболее распространенным методом при массовых обследования населения, является опрос о выделении члеников. При тениаринхозе членики обычно выходят днем, совершая активные движения, и продолжают некоторое время перемещаться по телу, вызывая ощущения ползания чего-то липкого и холодного. Поскольку активно двигающиеся членики оставляют яйца на перианальных кожных складках, для диагностики применяется перианальный соскоб.

Профилактика. Личная профилактика строится на принципе неупотребления в пищу непроверенного сырого говяжьего мяса (фарша). Общественная профилактика заключается в лечении больных, в обязательной ветеринарной экспертизе говядины на бойнях, рынках, в охране пастбищ от загрязнения фекалиями человека, а также в проведении санитарно-просветительной работы.

ЛЕНТЕЦ ШИРОКИЙ (*Diphyllobothrium latum*) – возбудитель дифиллоботриоза, биогельминтоза с хроническим течением и нарушением функций верхнего отдела пищеварительного тракта, а при тяжелом течении – развитием анемии. Паразитирует в тонком кишечнике человека. Встречается очагами, приуроченными к местностям с большим количеством водоемов.

Морфология паразита. В половозрелом состоянии паразит имеет стробилу длиной 7-10 м и более. Сколекс снабжен ботриями – присасывательными щелями, которые служат для фиксирования к ворсинке. Стробила состоит из большого числа члеников (до 4 000). Незрелые членики короткие, а зрелые – в ширину больше, чем в длину. В зрелых члениках желточники расположены в боковых частях. Матка в виде петель, образующих розетку, имеет выводное отверстие, расположенное у переднего края проглоттиды. В кале бывает много яиц. Яйца овальные желто-коричневого цвета, на одном из полюсов видна крышечка. Размер яиц 70-83 x 50-54 мкм (рис. 22.10.д).

Цикл развития. Окончательный хозяин – человек и рыбоядные

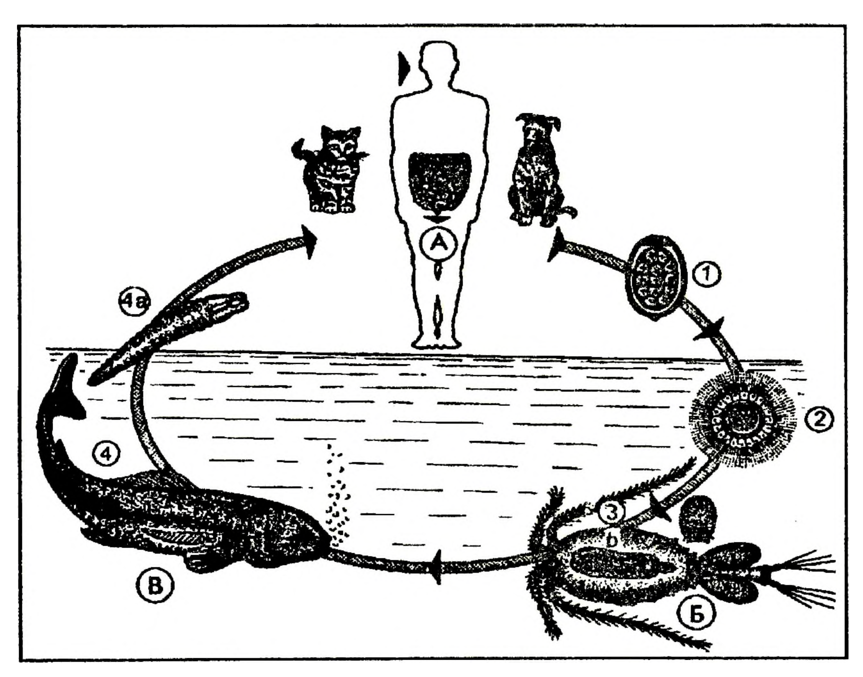


Рис. 22.15. Жизненный цикл Diphyllobothrium latum:
А - окончательный хозяин; В - промежуточный хозяин; С - дополнительный хозяин; 1 - инвазионное яйцо; 2 - корацидий; 3а - юная личинка с крючьями; 3б - процеркоид; 4,4а - плероцеркоид (по G.Piekarski, 1962).

млекопитающие (кошка, собака, лисица, песец, медведь). Промежуточных хозяев два: первый – рачок-циклоп, второй – рыба (рис. 22.15). Яйца с фекалиями должны попасть в воду, где через 3-5 недель из яйца освобождается личинка, покрытая ресничками, – корацидий. Он снабжен тремя парами крючьев. Корацидий должен быть проглочен первым промежуточным хозяином – низшим ракообразным (циклопом или диаптомусом). В кишечнике рачка корацидий теряет реснички, проникает в полость тела и превращается в процеркоид (личинка удлиненной формы тела с 6-ю крючьями на заднем конце тела). При проглатывании рачка вторым (дополнительным) хозяином – рыбой в ее мускулатуре процеркоид превращается в следующую стадию – плероцеркоид. Из рыб чаще всего поражаются щуки, окуни, ерши, налимы, лососи и др. В крупных хищных рыбах происходит накопление

плероцеркоидов, и они выступают в роли резервуарных хозяев.

Патогенное действие, клиника. Паразит питается за счет переваренной пищи хозяина. Он способен избирательно поглощать витамин B_{12}. Поэтому у больного возможно развитие злокачественного малокровия. Присасывательными ботриями лентец ущемляет слизистую оболочку кишки, что приводит к омертвению ткани. Клубки из стробил нескольких гельминтов могут вызвать кишечную непроходимость.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой, полусырой рыбы, а также свежепосоленной икры.

Методы диагностики заболевания. Диагностика основывается на обнаружении яиц лентеца широкого в фекалиях больного.

Профилактика. Личная профилактика состоит в исключении из рациона сырой и полусырой рыбы, свежепосоленной икры. Общественная профилактика строится на санитарно-просветительной работе, выявлении и лечении больных дифиллоботриозом, предотвращении фекального загрязнения окружающей среды.

ЭХИНОКОКК *(Echinococcus granulosus)* – возбудитель эхинококкоза, зоонозного биогельминтоза. У человека паразитирует в личиночной стадии. Распространен по всему земному шару, но неравномерно.

Морфология паразита. Половозрелая форма эхинококка имеет стробилу длиной 2-6 мм, которая состоит из трех-четырех члеников (22.16.б). На сколексе имеются четыре присоски и хоботок с двумя венчиками крючьев. Предпоследний членик – гермафродитный, а последний – зрелый, матка которого содержит до 5 тыс. яиц с развитыми онкосферами. Яйца по форме и размерам сходны с яйцами тениид.

Цикл развития. Окончательными хозяевами могут быть собака, волк, шакал, а промежуточными – крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, верблюды и человек. В фекалиях окончательных хозяев, пораженных эхиноккозом, находятся яйца паразитов. Кроме того, половозрелые членики эхинококка могут выползать из заднепроходного отверстия и оставлять яйца на шерсти. Человек заражается, проглатывая яйца. В кишечнике из яйца выходит онкосфера, которая проникает в кровеносные сосуды и током крови заносится в различные органы, где превращается в финну. Стенка пузыря финны включает наружную слоистую капсулу и внутреннюю паренхиматозную оболочку, на которой образуются дочерние пузыри с выводковыми камерами. В них находятся сколексы. Человек для эхинококка – слепая ветвь. Окончательные хозяева, поедая пораженные органы животных, проглатывают сколексы и инвазируются.

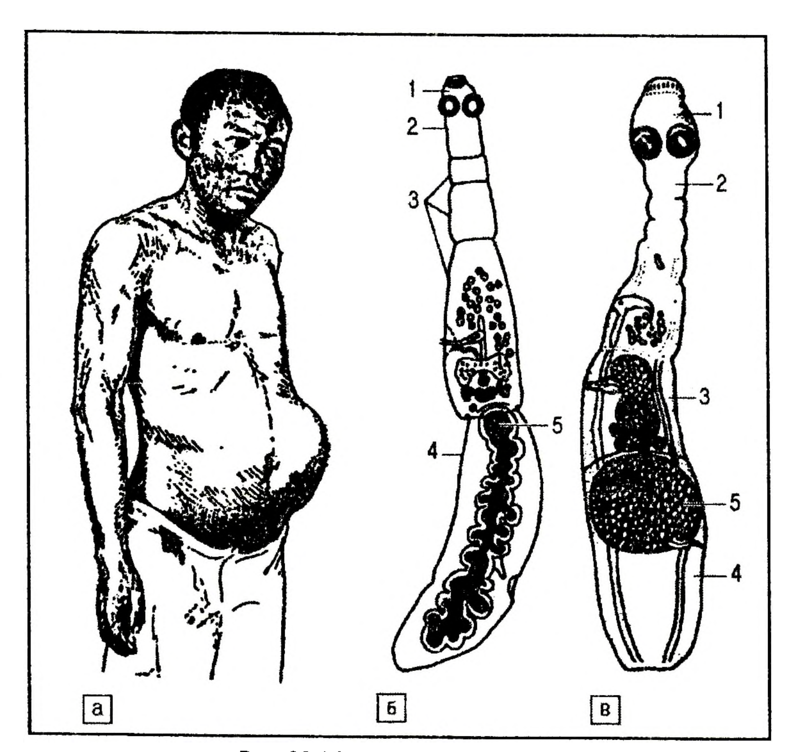


Рис. 22.16. Цепень эхинококка:
а - больной с эхинококкозом печени; б - эхинококк; в - альвеококк; 1 - головка; 2 - шейка; 3 - гермафродитный членик; 4 - зрелый членик; 5 - матка, наполненная яйцами (по Е.Н. Павловскому, 1951, с изменениями).

Патогенное действие, клиника. Болезнетворное действие эхинококка на организм человека связано с нарушением функции печени (рис. 22.16.а), легких и других пораженных органов, в которых паразитирует финна. Разрыв эхинококкозного пузыря приводит к обсеменению внутренних органов стенок брюшной полости дочерними сколексами, развитию анафилактического шока и мгновенной смерти больного.

Методы диагностики заболевания. В настоящее время широко используется метод иммуноферментного анализа, который дает положительные результаты в 90% и более случаев при поражении печени и

в около 60% – при эхинококкозе легких. Иногда применяются также реакции непрямой гемаглютинации и латексагглютинации.

Профилактика. Личная профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены (мытье рук перед едой, после контакта с собаками). Общественная профилактика основывается на уничтожении бродячих собак, лечении служебных и домашних собак, запрете скармливать собакам органы животных, пораженных эхинококкозом.

АЛЬВЕОКОКК ***(Alveococcus multilocularis)*** – возбудитель многокамерного или альвеолярного эхинококкоза, зоонозного биогельминтоза. Альвеококк у человека паразитирует в личиночной стадии. Регистрируется очагами, повсеместно, но реже, чем эхинококк.

Морфология паразита. Половозрелая форма паразита сходна с таковой эхинококка (рис. 22.16.в). Отличительными признаками являются количество крючьев и шаровидная форма матки у альвеококка.

Цикл развития. Окончательными хозяевами альвеококка являются лисицы, собаки, песцы, волки, а промежуточными – мышевидные грызуны, редко – человек, являющийся для паразита слепой ветвью. Личиночная стадия представляет собой мелкобугристый пузырь, состоящий из большого числа более мелких пузырьков, не содержащих жидкости. В каждом пузыре находится зародышевая головка паразита. Пузырь почкуется только наружу и способен к прорастанию в близлежащие ткани. Разрастание финны разрушает окружающие ткани наподобие злокачественной опухоли. Обычно поражаются печень, легкие, иногда – другие органы. Отмечаются метастазы в центральную нервную систему, лимфатические узлы. Альвеококкоз протекает более злокачественно, чем эхинококкоз.

Методы диагностики заболевания. Диагноз альвеококкоза ставится на основании иммунологических реакций.

Профилактика. Личная профилактика такая же, как при эхинококкозе, общественная – соблюдение правил гигиены при обработке шкур промысловых животных, запрещение скармливания собакам тушек грызунов.

ЦЕПЕНЬ КАРЛИКОВЫЙ ***(Hymenolepis nana)*** – возбудитель гименолепидоза, контактного гельминтоза человека и некоторых мышевидных грызунов, характеризующийся нарушениями функций пищеварительного тракта. Встречается повсеместно, особенно в странах с сухим и жарким климатом, причем поражаются преимущественно дети.

Морфология паразита. Карликовый цепень имеет стробилу от 1 до 5 см, в которой насчитывается 200 и более члеников (рис. 22.17).

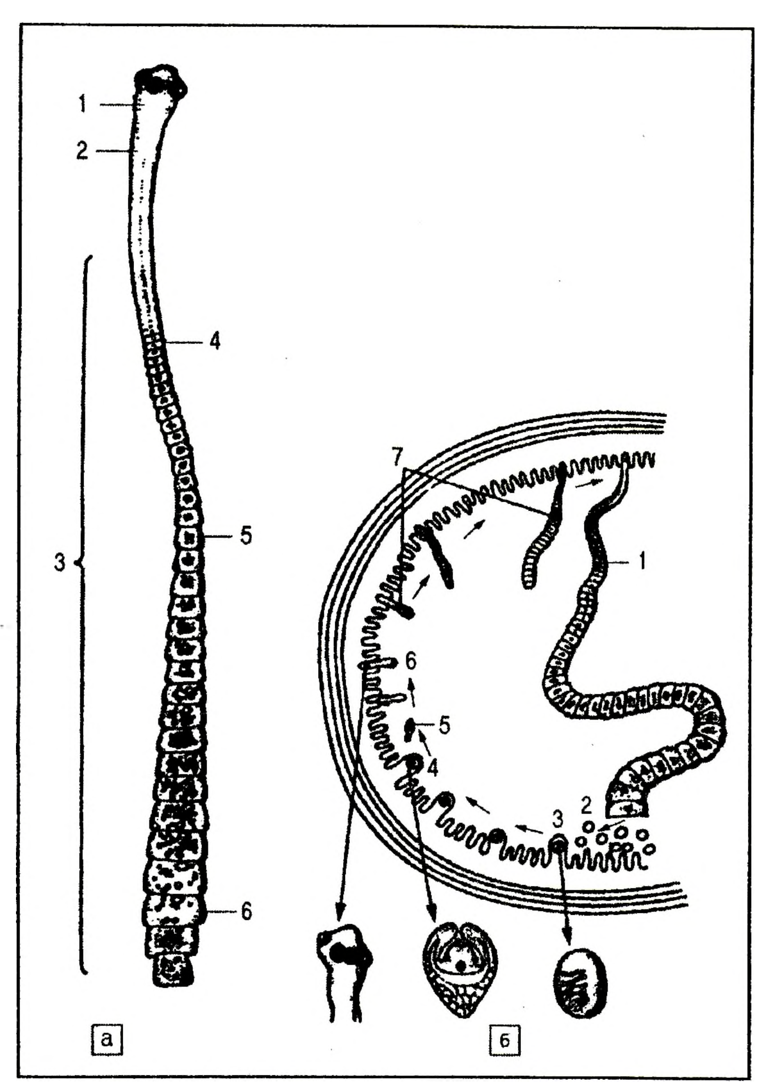


Рис. 22.17. Карликовый цепень:
а - половозрелый паразит (1 - сколекс; 2 - шейка; 3 - стробила; 4 - незрелая проглоттида; 5 - гермафродитная проглоттида; 6 - зрелая проглоттида); б - цикл развития в кишечнике человека (1 - половозрелый паразит; 2 - яйцо; 3 - онкосфера; 4 - цистицеркоид; 5 - выход цистицеркоида в просвет кишки; 7 - рост стробилы) (по Е.Н. Павловскому, 1951, с изменениями).

Сколекс грушевидной формы, на нем имеются четыре присоски и хоботок с венчиком крючьев. Яйца элипсоидной формы с прозрачными бесцветными оболочками. Размеры яйца – 45 х 37 мкм. В яйце находится 6-крючная онкосфера (рис. 22.10.б).

Цикл развития. Человек для карликового цепня одновременно является окончательным и промежуточным хозяином. При проглатывании яиц карликового цепня в тонком кишечнике из них выходят онкосферы, которые внедряются в ворсинки. Здесь развиваются цистицеркоиды. Через несколько дней пораженные ворсинки разрушаются и цистицеркоиды попадают в просвет кишки. Через 14-15 дней они достигают половой зрелости. Одновременно у человека может паразитировать до 1500 карликовых цепней. Продолжительность жизни паразитов составляет 1-2 месяца. Яйца паразитов могут не выделяться во внешнюю среду (аутоинвазия), быстро достигая зрелости еще в кишечнике (внутрикишечный путь заражения). В таких случаях инвазия принимает упорное длительное течение. Если яйца карликового цепня, выделившись из организма больного с фекалиями, попадают в пищеварительную систему мучного хруща из рода Tenebrio, в нем развиваются цистицеркоиды. При проглатывании инвазированного жука с непропеченным тестом в кишечнике человека из цистицеркоидов развиваются взрослые паразиты.

Патогенное действие, клиника. У инвазированных детей наблюдается разрушение большого числа ворсинок кишок, появляются боли в животе, жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, головные боли; дети становятся капризными и раздражительными.

Заражение происходит при проглатывании яиц через рот, куда они попадают с загрязненных рук. В заражении гименолепидозом овощи, фрукты, вода не имеют значения.

Методы диагностики заболевания. Диагноз ставится при обнаружении яиц в фекалиях пациента.

Профилактика. Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, привитии гигиенических навыков детям (мытье рук перед едой, после посещения туалета). Общественная профилактика включает санитарно-просветительную работу среди родителей, работников детских учреждений, обеззараживание игрушек, предметов быта, лечение больных проведение профилактических обследований в детских коллективах.

22.2. ТИП КРУГЛЫЕ ЧЕРВИ (NEMATHELMINTHES)

Описано более 500 тыс. видов представителей типа Круглые черви. Они обитают в разных средах: в водоемах (пресных, морских), почве, разлагающихся органических веществах. Многие виды ведут паразитический образ жизни.

Тело у круглых червей удлиненно-веретенообразное или нитевидное, имеющее на поперечном сечении более или менее округлую форму. Для них характерно развитие из трех зародышевых листков, наличие первичной полости тела и кожно-мускульного мешка, двубоковой симметрии, наличие систем органов (пищеварительной, выделительной, нервной, половой), раздельнополости и появление третьего заднего отдела пищеварительной системы с заднепроходным отверстием.

В систематическом отношении тип Круглые черви делится на несколько классов, из которых только один класс Nematoda имеет медицинское значение.

Строение представителей этого класса в основном соответствует типу в целом (рис. 22.18). Кожно-мускульный мешок у них состоит из многослойной и нерастяжимой кутикулы, гиподермы и одного слоя продольных гладких мышц. Кутикула выполняет, в основном, защитную функцию. Мышцы располагаются в виде четырех продольных тяжей. Пищеварительная система образована передней, средней и задней кишкой. Выделительная система протонефридиального типа. Количество выделительных клеток невелико. Обмен газов совершается через покровы тела, а у паразитов – по типу брожения. Нервная система состоит из окологлоточного кольца, от которого отходят нервные стволы, соединенные друг с другом комиссурами. Органы чувств представлены осязательными клетками и клетками химического чувства. Половые органы трубчатого строения, у самок – парные, у самцов – непарные. Мужская половая система представлена семенником, семяпроводом, семяизвергательным каналом, который открывается в заднюю кишку. Женская половая система включает два яичника, два яйцевода, две матки, соединяющиеся в общее влагалище, которое открывается наружу на брюшной стороне. Все внутренние органы расположены в первичной полости тела, заполненной жидкостью, которая придает организму упругость и обеспечивает обмен веществ между органами.

Размножение только половое. Оплодотворенное яйцо начинает развиваться в матке, но формирование личинки у геогельминтов происходит во внешней среде при доступе кислорода воздуха. У био-

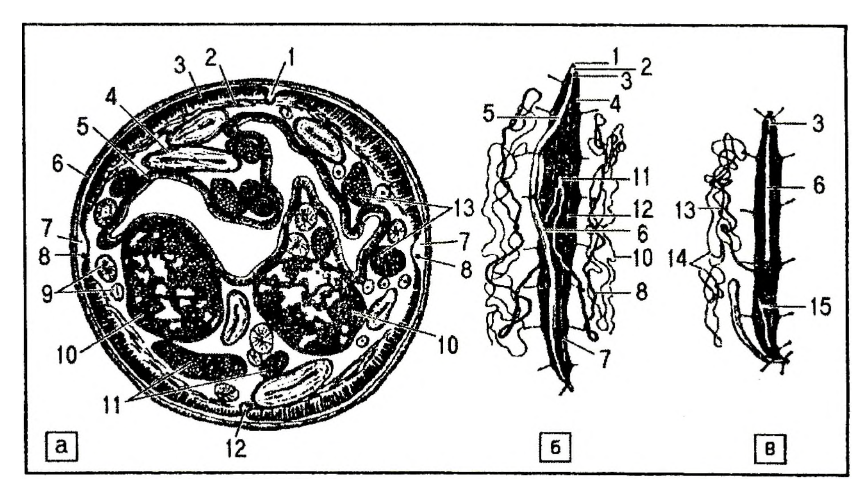


Рис. 22.18. Строение круглых червей:
а - поперечный срез аскариды (1,7,12 - спинной, боковой и брюшной валики гиподермы; 2,3 - мышечные клетки; 4,9 - яичник; 5 - кишка; 6 - кутикула; 8 - канал выделительной системы; 10 - матка; 11,13 - яйцевод); б - внутреннее строение самки и самца (1 - губы; 2 - нервное кольцо; 3 - глотка; 4 - фагоцитарные клетки; 5 - пищевод; 6 - средняя кишка; 7,12 - боковой и брюшной валики гиподермы; 8 - яйцевод; 9 - матка; 10 - яичник; 11 - влагалище; 13 - семяпровод; 14 - семенник; 15 - семяизвергательный канал) (по А.А. Слюсареву, 1970).

гельминтов наблюдается живорождение. Личинка в процессе роста и развития линяет несколько раз, при этом освобождается от старой кутикулы, которая заменяется новой. В жизненном цикле паразитических нематод типично, что у большинства видов отсутствует смена хозяев.

С учетом особенностей жизненного цикла паразитических нематод делят на геогельминтов (власоглав, аскарида, анкилостома, некатор, угрица кишечная), биогельминтов (трихинелла, ришта, филярии) и контактных гельминтов (острица).

22.2.1. ГЕОГЕЛЬМИНТЫ ИЗ КЛАССА NEMATODA, ПАРАЗИТИРУЮЩИЕ У ЧЕЛОВЕКА

ВЛАСОГЛАВ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ***(Trichocephalus trichiurus)*** – возбудитель трихоцефалеза, антропонозного геогельминтоза, проявляющегося диспепсическим синдромом и невротическими явлениями. Половозрелый гельминт локализуется в слепой кишке и в верхнем отделе толстой кишки. Распространен практически повсеместно.

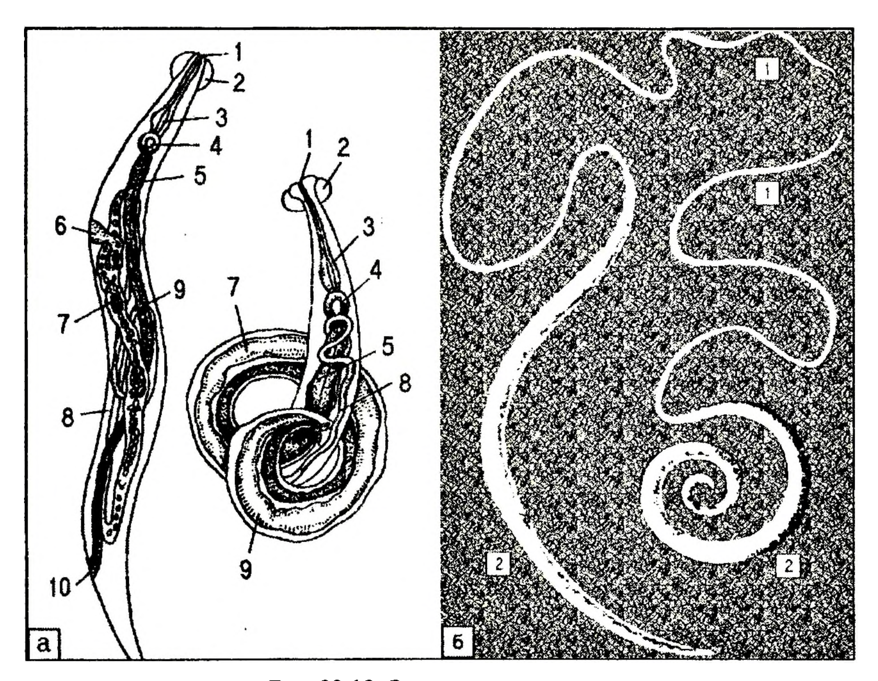


Рис. 22.19. Острица и власоглав:
а –самка и самец острицы (1 - рот; 2 - везикула; 3 - пищевод; 4 - бульбус; 5 - средняя кишка; 6 - отверстие влагалища; 7-9 - части половой системы; 10 - анальное отверстие); б - самка и самец власоглава (1 - передний конец; 2 - задний конец) (по П.Б. Гофману-Кадошникову, 1966).

Морфология паразита. Власоглав имеет 3-5 см в длину, передний конец тела вытянут, в нем находится только пищевод (рис. 22.19.б). Задняя часть тела утолщена. Здесь располагается кишечник и половая система. Яйца бочкообразной формы с толстой оболочкой желто-коричневого цвета, на полюсах пробковидные образования, внутри яйца – мелкозернистое содержимое. Размеры яйца 50-54 х 22-23 мкм. Самка ежесуточно выделяет около 60 тыс. яиц (рис. 22.20.5).

Цикл развития. Власоглав питается кровью. Паразитирует только у человека. Яйца вместе с фекалиями больного выносятся во внешнюю среду и развиваются в почве примерно за 20-25 дней при температуре окружающей среды 25-30^{0}С. При попадании инвазионного яйца в организм человека в кишечнике личинка освобождается от яйцевых оболочек и начинает развиваться в половозрелую особь. Продолжительность жизни власоглава 5-6 лет.

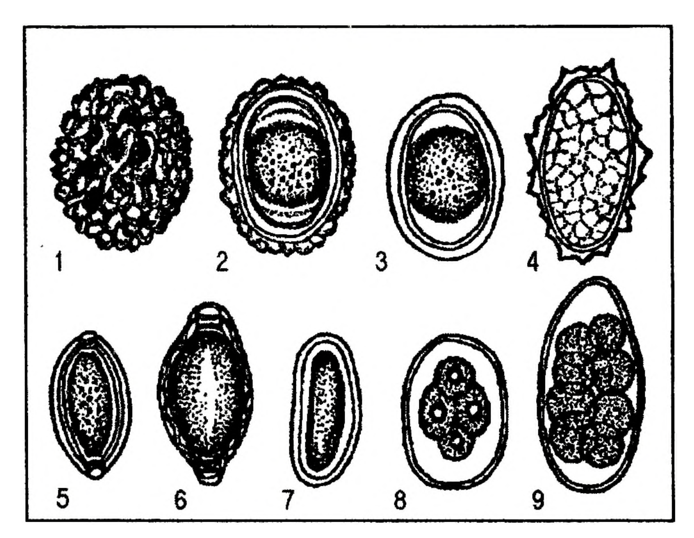


Рис. 22.20. Яйца нематод:
1,2,3 - аскариды; 4 - аскариды (неоплодотворенное); 5 - власоглава человека; 6 - томинкс; 7 - острицы; 8 - анкилостомид; 9 - трихостронгилид (по Ю.А. Березанцеву и Е.Г. Автушенко, 1976).

Заражение человека происходит при употреблении загрязненных яйцами овощей, ягод или воды.

Патогенное действие, клиника. Болезнетворное действие власоглава выражается в развитии анемии, нервных расстройств. Больные испытывают боли в животе. Нарушение целостности стенки кишок открывает ворота для вторичной инфекции. Власоглавы могут вызывать воспалительный процесс в червеобразном отростке.

При длительном течении болезни проявляются признаки витаминной недостаточности: сухость слизистых оболочек, ломкость ногтей, дерматиты, судороги и др. У больных детей отмечается отставание в физическом и психическом развитии, дефицит массы тела и задержка роста.

Методы диагностики заболевания. Диагностика основывается на обнаружении в фекалиях больного яиц власоглавов. Поскольку самки власоглава откладывают относительно мало яиц, в паразитологической диагностике обязательно используют методы обогащения.

Профилактика. Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, а общественная – на санитарно-просветительной работе.

АСКАРИДА ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ***(Ascaris lumbricoides)*** – возбудитель аскаридоза, антропонозного геогельминтоза, для миграционной фазы которого характерны аллергические симптомы (эозинофильные инфильтраты в легких, крапивница и др.), а в кишечной – диспепсические явления с возможными тяжелыми осложнениями. Половозрелый гельминт локализуется в тонком кишечнике. Встречается практически повсеместно.

Морфология паразита. Половозрелая самка достигает в длину до 40 см, а самец – 15-25 см. Тело цилиндрическое, суженное к концам. У самца задний конец тела спирально закручен на брюшную сторону. Оплодотворенные яйца овальной формы с толстой многослойной оболочкой. Наружная белковая оболочка крупнобугристая, желто-коричневого цвета. Внутри яйца шаровидный бластомер, занимающий центральное положение. Размеры яйца 50-70 х 40-50 мкм (рис. 22.20.1). Неоплодотворенные яйца сильно вытянуты. Их наружная белковая оболочка тонкая с отдельными, резко выступающими буграми темно-желтого цвета. Такие яйца заполнены полигональными желточными клетками. Размеры неоплодотворенного яйца 50-100 х 40-50 мкм (рис.

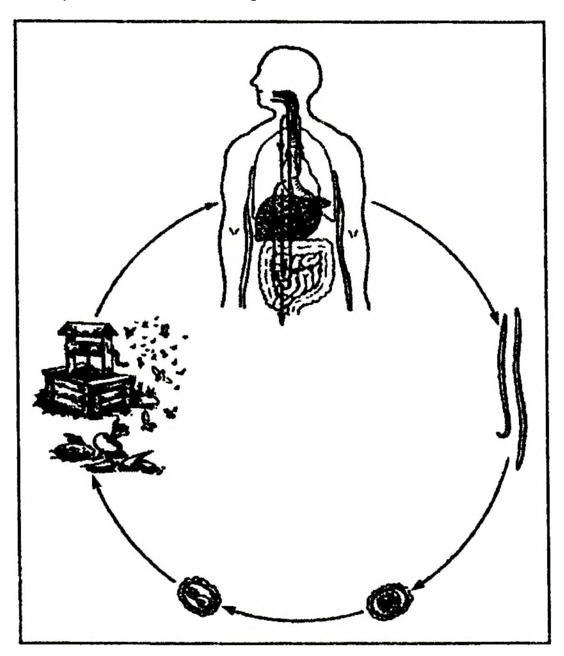


Рис. 22.21. Жизненный цикл Ascaris lumbricoides (по А.Ф. Тумка, 1977).

22.20.4). Самка аскариды выделяет ежесуточно до 240 тыс. яиц.

Цикл развития. Аскарида человеческая паразитирует только у человека. Оплодотворенные яйца вместе с фекалиями выводятся наружу. Во внешней среде развитие происходит при температуре от 13^0 до 36^0, оптимальная температура – 24^0-30^0, при которой продолжительность развития личинки составляет 16-18 суток. В зависимости от колебаний температуры и влажности сроки могут изменяться (рис. 22.21).

Инвазионное яйцо аскариды проглатывается человеком с немытыми овощами или ягодами. В кишечнике из яйца освобождается личинка, которая прободает стенку кишки, проникает в кровеносные сосуды и с током венозной крови через печень, правое сердце проникает в легкие. Там личинка проникает в легочные альвеолы, бронхи и трахею, откуда поднимается в глотку и со слюной может быть снова проглочена. Миграция длится около двух недель. Попав повторно в кишечник человека, личинка через 2-2,5 месяца превращается в половозрелую форму. Продолжительность ее жизни – около года. В кишечнике аскариды не прикрепляются, а удерживаются, упираясь своими концами в стенку кишки. Поэтому они весьма мобильны, иногда могут проникать в печеночные ходы, протоки поджелудочной железы, матку, яичники, желудок и даже через пищевод и глотку в дыхательные пути.

Патогенное действие, клиника. У больных аскаридозом отмечаются головная боль, слабость, головокружение, снижение работоспособности и памяти. Аскариды могут быть причиной кишечной непроходимости, обтурацоинной желтухи.

Мигрирующие личинки аскарид вызывают выраженные аллергические реакции, особенно в легочной ткани по типу бронхопневмоний с резко выраженной эозинофильной инфильтрацией.

Методы диагностики заболевания. Ранняя диагностика может быть поставлена на стадии мигрирующих личинок (исследование мокроты, иммунологические реакции, обнаружение лефлеровских «инфильтратов» при рентгеноскопии). Кишечный аскаридоз ставится на основании обнаружения в фекалиях больного яиц гельминтов.

Профилактика. Личная профилактика основывается на соблюдении правил личной гигиены (мытье овощей, фруктов и ягод перед употреблением в пищу, мытье рук перед едой). Общественная профилактика предусматривает лечение больных, благоустройство туалетов, отказ от использования свежих фекалий человека в качестве удобрений, уничтожение мух как механических переносчиков яиц аскарид, санитарно-просветительную работу.

КРИВОГОЛОВКА *(Ancylostoma duodenale)* и **НЕКАТОР** *(Necator americanus)* – возбудители анкилостомидозов, антропонозных геогельминтозов. Оба паразита широко расселены по всему тропическому и субтропическому поясу земного шара.

Морфология паразитов. Оба вида локализуются в 12-перстной кишке и в проксимальных отделах тонкой кишки, имеют сходное строение и клинически неотличимы. Объединяются под общим названием – анкилостомиды. Длина самцов достигает 8-11 мм, самок – 10-18 мм. Тело анкилостомид розовато-желтоватого цвета. Передний суженный конец тела искривлен на спинную сторону, заключает в себе ротовую капсулу. У анкилостомы (рис. 22.22) она вооружена четырьмя кутикулярными зубцами, а у некатора – двумя режущими пластинками. Задний конец тела у самцов расширен и заключает половую сумку или бурсу, различную по строению у анкилостомы и некатора. Ротовой капсулой анкилостомиды захватывают небольшой участок слизистой оболочки кишки и, прикрепляясь к ней, питаются кровью.

Яйца анкилостомы овальной формы с тупо закругленными полюсами, с тонкой прозрачной оболочкой, бесцветные. В них имеются по 2-4 бластомера. Размеры: 56-60 х 34-40 мкм. Если яйца находятся в кале в теплое время года до суток и более, то наблюдается дальнейшее дробление вплоть до формирования личинки, называемой рабдитной. Яйцо некатора имеет то же строение и те же особенности, что и яйцо анкилостомы. Самка в сутки откладывает до 10 тыс. яиц (рис. 22.20.8).

Рабдитная личинка неинвазионна. Передняя кишка ее имеет длинный пищевод и шаровидный бульбус, снабженный жевательными пластинками. Личинка питается гниющими органическими веществами. Дважды линяет. При второй линьке кутикула отслаивается, но не сбрасывается, так что личинка остается как бы в чехле. В это же время происходит перестройка передней кишки, которая приобретает цилиндрическую форму. Личинка становится инвазионной, или филяриевидной.

Цикл развития. Заражение человека может происходить двумя путями: или через рот, или через неповрежденную кожу. Личинки анкилостомид попадают в организм хозяина преимущественно через рот. При пероральном заражении личинки не мигрируют, проникают в слизистую оболочку кишечника, затем через 3-4 дня возвращаются в его просвет. В просвете кишки личинки анкилостом созревают через 4-5 недель, а личинки некатора – через 8-10 недель. Взрослые анкилостомы живут в организме человека от 1 до 3, реже 5-6 лет.

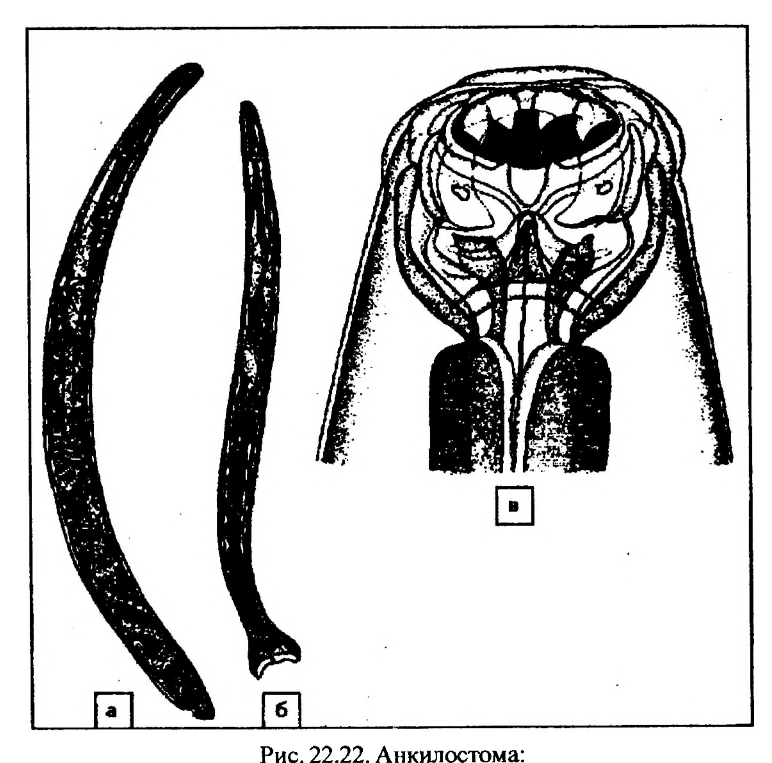


Рис. 22.22. Анкилостома:
а - самка; б - самец; в - головной конец (в ротовой капсуле видны кутикулярные зубы) (по П.Б.Гофман-Кадошникову, 1966, с изменением).

Некаторы могут паразитировать 10-15 лет.

Перкутанное заражение возможно в результате проникновения личинок через неповрежденную кожу при контакте человека с почвой, растениями. Этот путь является основным для некатора, но возможен и при анкилостомозе. При перкутанном заражении личинки проделывают сложную миграцию в организме человека. По кровеносной системе они заносятся в легкие, затем в носоглотку, откуда при глотании попадают в желудок и кишечник. Затем в толщу слизистой оболочки и обратно в просвет тонкой кишки. Самки некатора при перкутанном проникновении начинают откладывать яйца через 6 недель, а самки анкилостом – через 6-8 месяцев.

Патогенное действие, клиника. Больные жалуются на боли в области 12-перстной кишки, расстройство пищеварения, общее

недомогание, головную боль, апатию, ослабление памяти, истощение. У детей замедляется развитие. Болезнетворное действие анкилостомид обусловлено потерей крови, которой они питаются.

Методы диагностики заболевания. Диагностика анкилостомидозов включает микроскопическое исследование мазка фекалий на наличие яиц и личинок гельминтов, постановку иммунологических реакций – иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, энзиммеченых антител и др.

Профилактика. Личная профилактика основывается на соблюдении правил личной гигиены. В очагах анкилостомидозов нельзя ходить по земле без обуви. Общественная профилактика предусматривает выявление и лечение больных, устройство туалетов особого типа (цементирование приемников), общее коммунальное благоустройство населенных пунктов (канализация, водопровод), проведение санитарно-просветительной работы.

УГРИЦА КИШЕЧНАЯ ***(Strongyloides stercoralis)*** – возбудитель стронгилоидоза, антропонозного геогельминтоза. Локализуется в тонких кишках. Заболевание встречается в районах умеренного климата, но особенно широко распространено в странах тропической и субтропической зоны с влажным климатом. Имеет сложный жизненный цикл с чередованием паразитических и свободноживущих поколений.

Морфология паразита. Паразитические самки достигают в длину до 2,2 мм, имеют цилиндрический пищевод без расширений. Свободноживущие самки – меньше (1 мм). У них пищевод образует расширение (бульбус). Самцы как паразитические, так и свободноживущие, мало различаются между собой. Тело достигает в длину 0,7 мм. Строение пищевода сходно со строением его у свободноживущих самок.

Цикл развития. Яйца, выделенные паразитической самкой, достигают 5-5,8 х 3-3,4 мкм. Вышедшие из яиц рабдитные личинки еще более мелкие (2,5 х 1,6 мкм). Их развитие может проходить двумя путями (рис. 22.23).

1. Прямое развитие. Рабдитные личинки в почве после короткого периода питания, роста и двух линек превращаются в инвазионные (филяриевидные) личинки, которые не питаются. Последние могут попасть в кишечник человека через рот и спустя 2 недели превращаются в половозрелых паразитов, либо, чаще, заражение происходит перкутанно. В последнем случае личинки совершают миграцию подобно личинкам аскарид и анкилостомид и достигают кишечника через дыхательные пути, глотку, пищевод. При этом часть

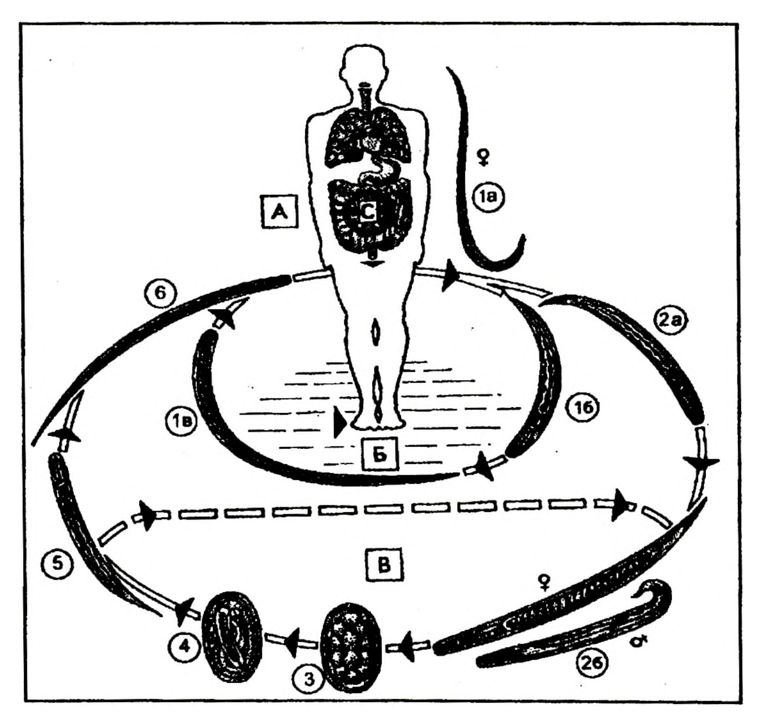


Рис. 22.23. Жизненный цикл Strongyloides stercoralis:
С - внутрикишечное развитие; А - прямое развитие; В - непрямое развитие. 1а - половозрелая угрица; 1в - рабдитная личинка; 1с - филяриевидная личинка; 2а - рабдитная личинка из свежего стула; 2в - свободно живущая генерация; 3 - яйцо; 4 - яйцо с личинкой; 5 - рабдитная личинка; 6 - филяриевидная личинка (по G.Piekarski, 1962).

личинок достигает половой зрелости еще в легких. Копуляция происходит до внедрения самок в стенку кишечника, после чего через 17 и более суток самки начинают откладывать яйца (около 50 шт. в сутки).

2. Непрямое развитие. Рабдитные личинки превращаются в почве в свободноживущих самцов и самок, продуцирующих, в свою очередь, рабдитных личинок. Последние превращаются в филяриевидных, как и при прямом развитии.

Иногда (особенно при запорах) жизненный цикл паразита может завершаться без выхода рабдитных личинок в почву. Последние задерживаются значительное время в нижнем отделе толстой кишки, где рабдитные личинки превращаются в филяриевидные. Последние

проникают через слизистую оболочку кишечника в кровь, легкие, просвет кишечника и развиваются до взрослых особей. Так происходит аутосуперинвазия.

Патогенное действие, клиника. В местах внедрения личинок на коже стоп и пальцев появляется зуд, эритематозные и папулезные высыпания. Через несколько часов в этих местах появляются отеки, распространяющиеся на тыльную поверхность стоп и кистей, возникают боли в суставах пальцев. При миграции личинок у инвазированных больных могут отмечаться симптомы аллергического характера (гиперэозинофилия до 30-60%). Отмечается также лейкоцитоз и повышение СОЭ.

Кишечная стадия развивается через 4-5 недель после заражения характеризуются симптомами поражения органов пищеварения, аллергическими реакциями и астеноневротическим синдромом. Стул водянистый, иногда с примесью слизи и крови, учащается до 20 и более раз в сутки. Испражнения приобретают гнилостный запах и содержат много остатков непереваренной пищи, слизь и кровь.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют кишечную, дуоденально-желчнопузырную, нервно-аллергическую и смешанную формы стронгилоидоза.

Особенно тяжело протекает стронгилоидоз у больных СПИДом. В эндемичных районах этот гельминтоз является СПИД-ассоциированной инвазией.

Методы диагностики заболевания. Диагностика основывается на обнаружении личинок (реже яиц) в дуоденальном содержимом и в кале. В миграционной фазе иногда удается выявить личинок и половозрелых паразитов в мокроте. Можно использовать реакции иммунофлуоресценции и непрямой гемагглютинации.

Профилактика. Профилактика стронгилоидоза такая же, как и при анкилостомидозах.

22.2.2. КОНТАКТНЫЕ НЕМАТОДЫ ЧЕЛОВЕКА

ОСТРИЦА ***(Enterobius vermicularus)*** – возбудитель энтеробиоза, контагиозного гельминтоза, протекающего с перианальным зудом, диспепсическими расстройствами и невротическими реакциями, чаще наблюдающегося у детей. Паразитирует в нижних отделах тонкого кишечника. Встречается повсеместно.

Морфология паразита. Самка острицы достигает в длину около 10 мм, самец – 2-5 мм (рис. 22.19.а). Задний конец тела самца спирально закручен. Питаются острицы содержимым кишечника.

Яйца острицы овальной ассиметричной формы, одна сторона выпуклая, другая уплощена, оболочка гладкая, бесцветная, многослойная. Внутри яйца находится зародыш на разных стадиях развития. Размеры: 50-60 х 20-30 мкм (рис. 22.20.7).

Цикл развития. Оплодотворенные самки выходят, обычно в ночное время, из кишечника через анальное отверстие и в складках кожи перианальной области откладывают в течение 15-45 минут 10-12 тыс. яиц, вызывая при этом сильный зуд. Отложенные яйца созревают через 6-7 часов. При расчесывании зудящих мест яйца попадают на руки, белье, игрушки. При проглатывании инвазионных яиц из них в кишечнике быстро развиваются взрослые паразиты, продолжительность жизни которых около 1 месяца. Поражаются преимущественно дети, у которых часто наблюдается аутоинвазия.

Патогенное действие, клиника. У больных энтеробиозом наблюдается неспокойный сон, ухудшается самочувствие, понижается трудоспособность, иногда бывают нервные расстройства. У школьников снижается успеваемость. В случаях проникновения в червеобразный отросток острицы могут стать причиной аппендицита.

Методы диагностики заболевания. Диагноз ставится при нахождении яиц в соскобах с перианальных складок или в отпечатках на липкой ленте, а также при нахождении выползающих остриц из анального отверстия. В испражениях больных энтеробиозом острицы и их яйца чаще всего отсутствуют.

Профилактика. Личная профилактика строится на привитии гигиенических навыков детям. Больным детям на ночь рекомендуется надевать трусики, а взрослым людям, зараженным острицами, перед сном прикладывать к анальному отверстию тампон из сухой ваты. Тогда выползающие острицы откладывают яйца на тампон и не вызывают зуда. Общественная профилактика включает лечение больных, систематическую влажную уборку помещений, стерилизацию белья, игрушек, раздельное содержание здоровых и больных детей.

22.2.3. БИОГЕЛЬМИНТЫ ИЗ КЛАССА NEMATODA, ПАРАЗИТИРУЮЩИЕ У ЧЕЛОВЕКА

ТРИХИНЕЛЛА ***(Trichinella spiralis)*** – возбудитель трихинеллеза, зоонозного биогельминтоза. Половозрелые трихинеллы локализуются в тонком кишечнике животных и человека, залегая между ворсинками, а личинки трихинелл живут в поперечно-полосатой мускулатуре. Трихинеллез распространен повсеместно.

Морфология и цикл развития паразита. Самка трихинеллы достигает в длину 2,6-3,6 мм, самец – 1,4-1,6 мм (рис. 22.24). Хозяевами паразита могут быть различные хищные и всеядные млекопитающие, а также человек. Любое животное, в организме которого живут трихинеллы, является одновременно окончательным и промежуточным хозяином. Половозрелые паразиты живут в тонком кишечнике хозяина 1,5-2 месяца. После копуляции самцы погибают, а

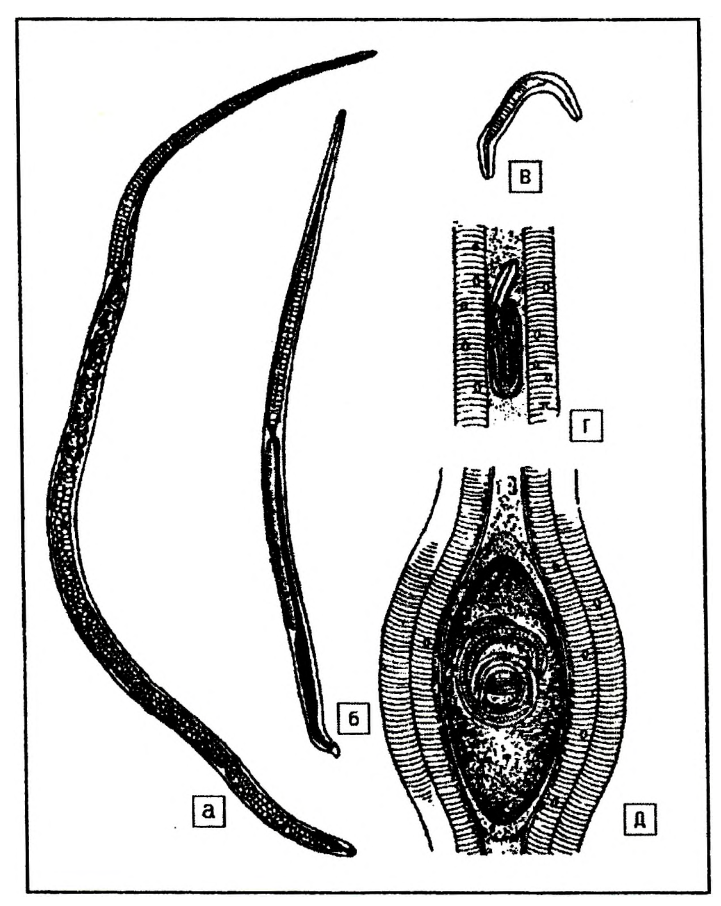


Рис. 22.24. Трихинелла:

а - самка; б - самец; в, г - неинкапсулированная мышечная личинка трихинеллы; д - инкапсулированная мышечная личинка трихинеллы (по П.Б. Гофману-Кадошникову, 1966).

самки за время своей жизни отрождают 1,5-2 тыс. живых личинок, после чего также погибают. Личинки пробуравливают стенку кишечника и током крови разносятся по всему организму, но оседают лишь в поперечно-полосатых мышцах (диафрагме, мышцах языка, жевательных мышцах, дельтовидных, икроножных, межреберных и др.) Размер мигрирующей личинки: 10 x 6 мкм. Предельная длина мышечных личинок – 1 мм. Период миграции продолжается от 2 до 6 недель. Проникнув в мышечные волокна, личинка свертывается спирально, через 2-3 недели покрывается оболочкой и через год может подвергнуться обызвествлению. В обызвествленной капсуле личинка может сохранять жизнеспособность многие годы.

Для превращения личинок в половозрелые формы они должны попасть в кишечник другого хозяина. Например, зараженного трихинеллами грызуна могут съесть свинья, кабан, собака, кошка. Трихинеллезные капсулы под действием пищеварительных ферментов растворяются, и личинки в течение 2-3 дней достигают половой зрелости.

Человек заражается, употребляя в пищу свинину или мясо диких животных (кабан, бурый и белый медведь и др.).

Патогенное действие, клиника. Клиническая картина трихинеллеза характеризуется тремя основными синдромами – лихорадочным, мышечным, отечным, и сопровождается гиперэозинофилией крови. Лихорадка – один из наиболее постоянных симптомов трихинеллеза. Отеки лица и век в сочетании с конъюнктивитом являются постоянным клиническим признаком, что обусловело название болезни – "одутловатка". Отеки возникают внезапно, нарастают в течение 3-5 дней и сохраняются на протяжении 1-3 недель. Миалгии нарастают постепенно вместе с лихорадкой. Больные жалуются на боли в глазах, затылочных, межреберных мышцах, мышцах конечностей. Эозинофилия крови – наиболее постоянный и ранний симптом, проявляющийся уже в инкубационном периоде. Эозинофилия обычно составляет 20-25%, но может достигать 80% и выше. Инкубационный период продолжается от 5 до 40 суток. Длительная инкубация наблюдается при легких и стертых формах трихинеллеза, при среднетяжелых она составляет 2-3 недели, а при тяжелых формах – 6-8 дней.

Методы диагностики заболевания. В клинической диагностике трихинеллеза важными элементами служат сбор анамнестических данных (употребление в пищу не прошедшего ветеринарный контроль мяса) и наличие у больного типичной симптоматики.

Мясо диких или домашних животных исследуют на наличие в

нем личинок трихинелл методами компрессорной трихинеллоскопии или искусственного переваривания.

Для серологической диагностики используют реакции непрямой гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

Если не установлен источник заражения, прибегают к биопсии дельтовидной или икроножной мышц (не ранее 9-10-го дня болезни). Биоптат исследуют под микроскопом при малом увеличении на наличие личинок трихинелл.

Профилактика. Личная профилактика предусматривает обязательную трихинеллоскопию мяса убитых животных (свиньи, кабана, медведя) перед употреблением, тщательную термическую обработку свинины и мяса диких животных. Общественная профилактика включает санитарно-ветеринарный надзор в свиноводческих хозяйствах, обязательную трихинеллоскопию свиных туш на мясокомбинатах, проверку свинины на рынках и др.

РИШТА ***(Dracunculus medinensis)*** – возбудитель дракункулеза человека и животных. Паразит локализуется в подкожной клетчатке, около суставов, преимущественно нижних конечностей. Распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом (тропическая Африка, Индия, Иран, Пакистан и др.).

Морфология паразита. Нитевидная самка достигает в длину от 30 до 150 см при толщине 1-1,7 мм, самцы – до 2 см.

Цикл развития паразита. Окончательные хозяева ришты – человек, обезьяны, собаки, кошки, дикие млекопитающие, промежуточный – рачок-циклоп. Находясь в подкожной клетчатке человека, ришта образует шнуровидный валик. У больного на коже в области переднего конца зрелой самки образуется дракункулёма (пузырь диаметром 2-7 см, заполненный серозной жидкостью). У человека при соприкосновении с водой появляется сильный зуд. После прорыва пузыря в воде самка выдвигает передний конец тела и отрождает личинок, выбрасываемых струей. Размер личинок 500 - 750   15 - 25 мкм. Промежуточным хозяином является рачок-циклоп. В теле циклопа личинки через несколько дней достигают инвазионной зрелости (микрофилярии). При проглатывании циклопа с водой микрофилярии попадают в кишечник человека, а затем мигрируют под кожу, где достигают половой зрелости примерно через год (рис. 22.25). Может быть атипичная локализация под серозной оболочкой желудка, в стенке пищевода, под мозговыми оболочками.

Патогенное действие, клиника. Дракункулез проявляется в виде зуда, аллергических реакций на антигены мигрирующих личинок и взрослых паразитов, повреждения тканей в виде язв, которые

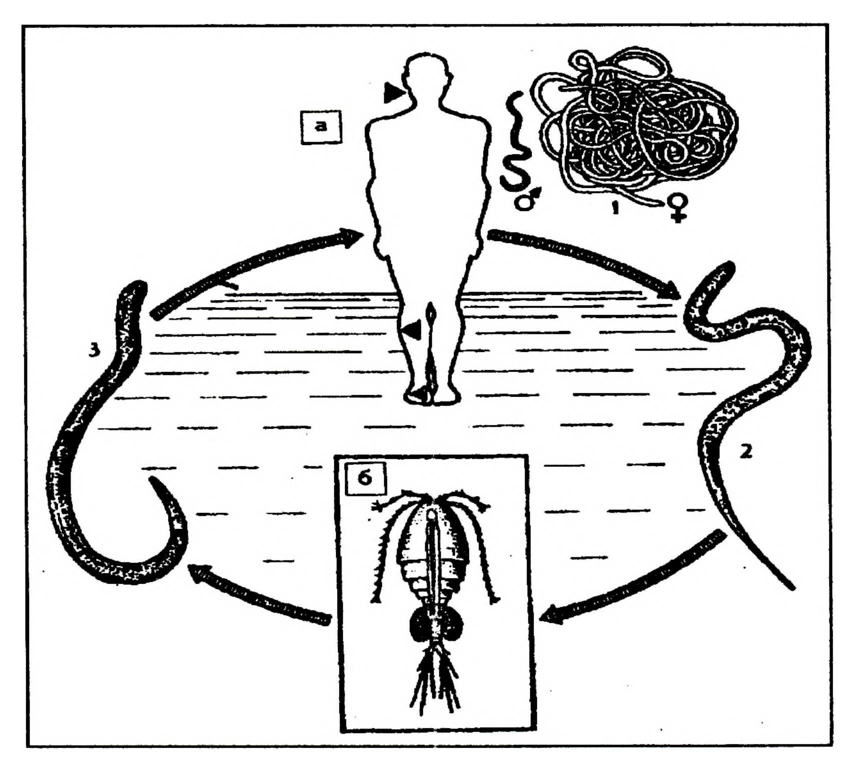


Рис. 22.25. Жизненный цикл Dracunculus medinensis:
а - окончательный хозяин; б - промежуточный хозяин Cyclops; 1 - половозрелый гельминт; 2 - свободноживущая личинка; 3 - метациклическая личинка (по G.Piekarski, 1962).

болезненны и могут осложняться вторичной инфекцией.

Методы диагностики заболевания. Диагностика при типичной локализации не затруднена, поскольку паразит виден под кожей. Атипичное расположение гельминта требует применения иммунологических реакций.

Профилактика. Личная профилактика предусматривает кипячение или фильтрацию воды, взятой из открытых водоемов в очаге дракункулеза. Общественная профилактика включает выявление и лечение больных, обеспечение населения обеззараженной водой.

ФИЛЯРИИ ***(нематоды семейства Filariidae)*** – возбудители

филяриозов, биогельминтозов с трансмиссивным типом передачи инвазии. Все паразиты этой группы распространены в тропиках земного шара. Развитие филярий происходит со сменой хозяев. Окончательный хозяин – человек и некоторые виды млекопитающих, промежуточные – кровососущие двукрылые (комары, слепни, мошки, мокрецы). Активность личинок подчинена суточному ритму. У видов, распространяемых комарами, микрофилярии в периферических кровеносных сосудах обычно появляются ночью, а у видов, распространяемых слепнями, – днем, т.е. с учетом активности переносчика. В теле переносчика личинки развиваются в мышцах, жировом теле, дважды линяют и, достигнув инвазионной зрелости, проникают в ротовой аппарат насекомого. При сосании крови человека личинки внедряются в его кожу, проникают в кровеносную и лимфатическую системы и паразитируют в тканях хозяина.

Известно несколько видов филярий, которые имеют как морфологические, биологические особенности, так и различаются по болезнетворному воздействию на человека.

Wuchereria bancrofti – возбудитель вухерериоза. Размеры самки 80-100 мм, самца – около 40 мм. Окончательный хозяин – человек; промежуточный и переносчик – комары родов Anopheles, Culex, Aedes, Mansonia. Половозрелые формы гельминта паразитируют в лимфатических сосудах и узлах и могут жить в теле человека 3-4 года, иногда до 20 лет. Самки рождают микрофилярии (127-320 x 7-10 мкм), которые в течение суток мигрируют из глубоких сосудов в поверхностные. Они передаются комарами родов Culex, Anopheles, нападающими на человека ночью. В организме переносчиков личинки проходят развитие до инвазионной стадии в течение 8-35 дней и затем передвигаются в хоботок комара. Комар кусает человека, вводит в кровь инвазионные личинки, которые через 3-18 месяцев достигают половой зрелости (рис. 22.26 – внешний круг).

Заболевание проявляется лихорадкой, появлением сыпи на коже, отеков, а через 2-7 лет появляются расширение вен, лимфатических сосудов и развивается слоновость (увеличение частей тела, чаще всего ног, половых органов, у женщин – молочных желез).

Вухерериоз распространен в странах Западной и Центральной Африки, Юго-Восточной Азии, на Карибских островах.

Brugia malayi – возбудитель бругиоза. Самка размером около 55 мм, самец – около 22 мм. Самки рождают микрофилярии размером 220-260 x 5-6 мкм. Окончательный хозяин – человек, обезьяны, собаки, кошки; промежуточные хозяева и переносчики – комары родов Anopheles, Aedes, Mansonia.

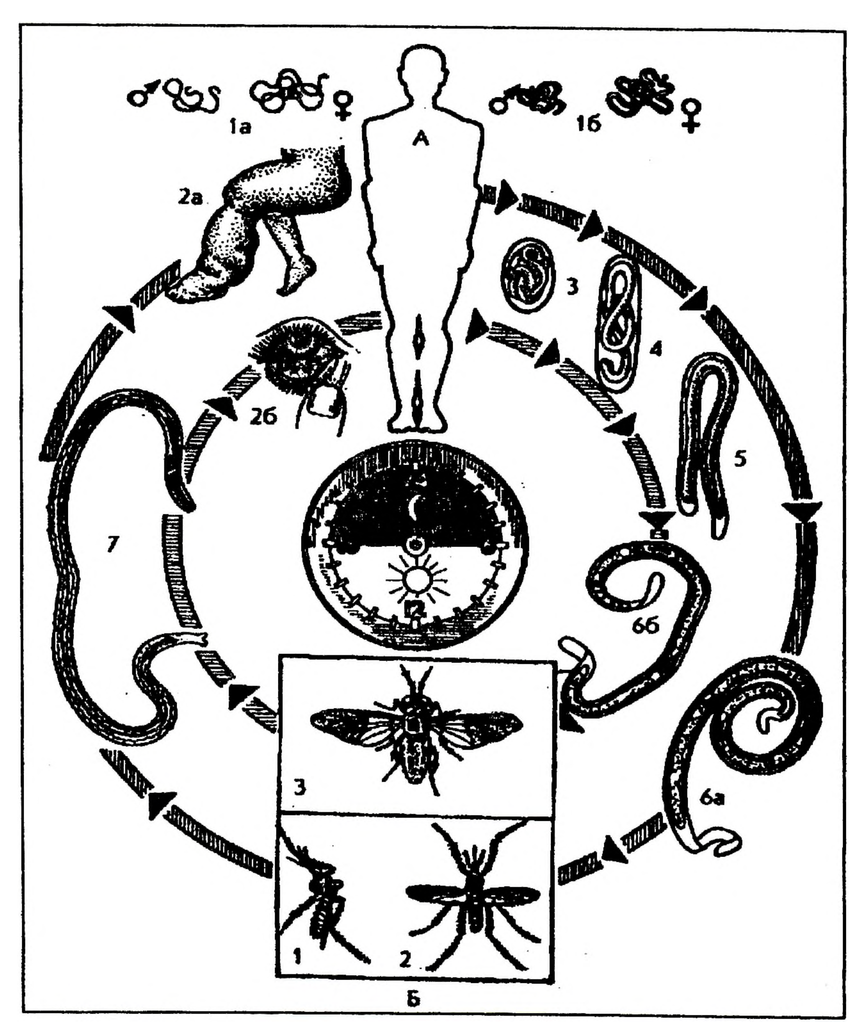


Рис. 22.26. Жизненные циклы филярий:
Brugia malayi и Wuchereria bancrofti (внешний круг) и Loa loa (внутренний круг):
А - окончательный хозяин (1а, 1б - половозрелые гельминты; 2а - слоновость, вызванная паразитированием W. bancrofti, B. malayi ; 2б - миграция в конъюктиву Loa loa; 3 - 5 - стадии развития микрофилярий в организме человека; 6а - микрофилярии W. bancrofti и B. malayi в крови; 7 - личинка из промежуточного хозяина; Б - промежуточные хозяева; 1-2 - комары Aedes для W. bancrofti и B. malayi; 3 - слепень Chrisops для Loa loa (по G.Piekarski, 1962).

Жизненный цикл B. malayi и вызываемое им заболевание сходны с таковым у возбудителя вухерериоза. Созревание личинок в теле комара до инвазионной стадии происходит за 8-9 дней (рис. 22.26 – внешний круг).

Поскольку локализация паразита в организме человека такая же как при вухерериозе, симптоматика во многом схожая. Особенностью бругиоза является то, что элефантиазом (слоновостью) поражаются главным образом верхние и нижние конечности, а половые органы – очень редко.

Бругиоз распространен в странах Азии (Индии, Китае, Корее, Вьетнаме, Таиланде, Индонезии, на Филиппинах, в Малайзии).

Loa loa – возбудитель лоаоза. Нематода белая, полупрозрачная. Самка достигает в длину 50-70 мм, самец – 30-34 мм. Самка отрождает живых личинок размером 250-360 х 6-8 мкм. Половозрелые гельминты паразитируют у человека в подкожной жировой клетчатке, под конъюктивой глаза, между серозными оболочками. Окончательный хозяин – человек, т.к. нет доказательств о возможности передачи возбудителя между людьми и обезьянами. Промежуточный хозяин и переносчик – слепни рода Chrysops. В слепнях микрофлиярии достигают инвазионной зрелости через 7-10 дней (рис. 22.26. – внутренний круг).

Патогенное действие обусловлено сенсибилизацией человека антигенами гельминтов, а также за счёт механического повреждения тканей, передвигающимися паразитами. При локализации их в глазу возникают конъюктивит, отек диска зрительного нерва, парез глазодвигательных нервов.

Лоаоз встречается в зоне влажных тропических лесов Западной и Центральной Африки.

Onchocerca volvulus – возбудитель онхоцеркоза, трансмиссивного перкутанного биогельминтоза, антропоноза. Размеры самки 33-50 мм в длину, самца – 19-42 мм. Самка отрождает микрофилярии размером 285-386 х 9 мкм. Окончательный хозяин – только человек, в организме которого паразитируют половозрелые гельминты, отрождающие микрофилярии. Последние проникают в кожные покровы, глаза, лимфатические узлы. Промежуточный хозяин и переносчик – мошки рода Simulium (рис. 22.27). При укусе больного мошка всасывает в желудок микрофилярии, которые в течение 6-12 дней развиваются в ее организме до инвазионной стадии. При нападении мошек на человека личинки попадают на кожные покровы, активно в нее внедряются и мигрируют в лимфатическую систему, в подкожную жировую клетчатку, под апоневрозы мышц, где спустя 10-18 месяцев

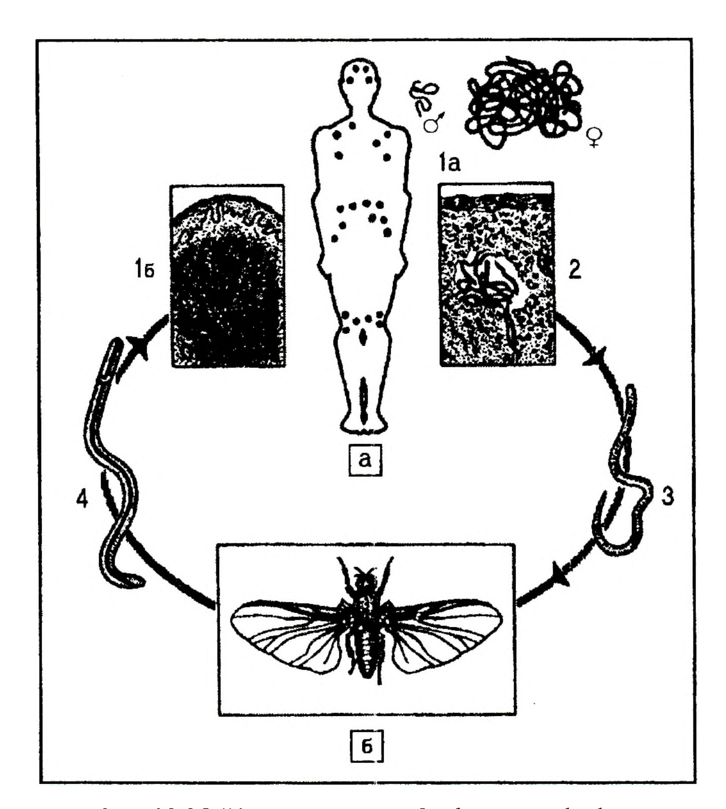


Рис. 22.27. Жизненный цикл Onchocerca volvulus:
а - окончательный хозяин; б - промежуточный хозяин (мошка Simulium damnosum); 1а - половозрелые самка и самец; 1б - разрез через онхоцеркозный узел; 2 - микрофилярия, мигрирующая в подкожную соединительную ткань; 3 - микрофилярия в крови; 4 - метациклическая микрофилярия из промежуточного хозяина (по G. Piekarski, 1962).

после заражения развиваются до половозрелых форм. Взрослые гельминты могут жить до 20 лет.

Ведущим симптомом онхоцеркоза является кожный зуд различной интенсивности с развитием дерматита и образованием плотных соединительнотканных узлов (онхоцерком) различной величины (от 0,4-0,5 до 3-5 см в диаметре). Чаще всего онходеркомы локализуются в области головы, шеи, плечевого пояса. Наиболее тяжелым осложнением онхоцеркоза является поражение глаз, приводящее к слепоте.

Прогноз всегда неблагоприятный в связи с частым поражением органа зрения.

Онхоцеркоз широко распространен в странах Африки, в отдельных государствах тропической Америки.

Онхоцеркоз – важнейшая медицинская и социально-экономическая проблема развивающихся стран. Только в Африке ежегодно болеют онхоцеркозом 20 млн. человек.

Dipetalonema perstans (синоним Acanthocheilonema perstans) – возбудитель дипеталонематоза. Длина тела самок достигает 70-80 мм, самцов – 40-50 мм. Самка отрождает микрофилярии, которые могут быть длинные (160-200 х 5-6 мкм и короткие 90-110 х 4 мкм). Окончательный хозяин – человек; промежуточный и переносчик – мокрецы Culicoides austeni и др.

Перенос инвазии от больных людей к здоровым осуществляется мокрецами, которые, нападая на человека, вместе с кровью заглатывают и микрофилярий, которые через 7-10 дней становятся инвазионными. При сосании крови насекомым личинки выходят из его хоботка на кожу человека и проникают в организм последнего.

Взрослые паразиты локализуются в брыжейке тонкой кишки, печени, перикарде. Личинки – в полости сердца, в сосудах легких и селезенки. Вызывают застой лимфы, варикозные расширения лимфатических сосудов пораженных органов. Дипеталонематоз встречается в странах Африки, Центральной и Южной Америки.

Mansonella ozzardi – возбудитель мансонеллеза. Длина тела самки достигает 65-81 мм, самца – до 38 мм. Самка отрождает микрофилярий размером 173-240 х 4 -5 мкм. Окончательный хозяин – человек, у которого взрослые гельминты паразитируют в брыжейке и под серозным покровом брюшной полости. Переносчиками и промежуточными хозяевами являются мокрецы Culicoides furens и др. Мансонеллоз распространен среди населения Южной Америки и у островов Вест-Индии.

Методы диагностики заболеваний. Диагностика филяриатозов основывается на обнаружении микрофилярий в мазке и толстой капле крови, с помощью иммунологических реакций (иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, энзиммеченых антител и др.) и на основе клинической симптоматики.

Профилактика. Личная профилактика строится на основе защиты человека от укусов кровососущих насекомых, общественная – на выявлении и лечении больных, а также борьбе с переносчиками этих инвазий.

22.3. ГЕЛЬМИНТЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ТОЛЬКО МИГРАЦИЮ (LARVA MIGRANS)

В организме человека могут паразитировать личинки как плоских, так и круглых гельминтов, для которых человек не является естественным хозяином. Паразиты проникают в организм человека перорально или перкутанно, совершают сложную миграцию, но не достигают половой зрелости. Личинки выделяют экзоантигены, которые вызывают развитие в организме человека как местных, так и общих аллергических реакций. Различают кожную и висцеральную формы Larva migrans.

Возбудителями кожной формы Larva migrans могут быть паразитирующие у водоплавающих птиц трематоды (Schistosomatidae) и несвойственные человеку нематоды (Ancylostoma canicum, A. braziliense, Strongyloides miopolami). При заражении церкариями трематод птиц на месте проникновения паразита в кожу человека появляются пустулезные элементы, крапивница, зуд (шистосоматидный дерматит), нередко отмечается лихорадка, признаки общего недомогания. Спустя 1-3 дня пустулезные (содержащие гной) элементы превращаются в корочки и через 1-2 недели наступает выздоровление. При инвазии личинками нематод развивается линейный аллергический дерматит, распространяющийся по ходу продвижения личинки со скоростью 1-5 см/сутки. Для диагностики следует помнить, что в соскобах кожи можно найти остатки личинок, а в периферической крови – преходящую эозинофилию.

Возбудителями висцеральной формы Larva migrans могут быть личинки цестод (Diphyllobothrium erinacei europei, синоним Sparganum proliferum; Taenia solium; рода Multiceps и др.) и личинки нематод (родов Toxocara, Anisakis, Angiostrongylus и др.).

СПАРГАНОЗ – хронический биогельминтоз, зооноз, характеризующийся развитием инфильтратов в подкожной жировой клетчатке, глазном яблоке или внутренних органах, который вызывается паразитированием у человека личинки Diphyllobothrium erinacei europei. Взрослые гельминты достигают размеров 250 х 1,2 см, а личинки (плероцеркоиды) – 1-60 см х 2-3 мм. Окончательные хозяева этого лентеца – кошка, собака, лисица, волк; промежуточные – рачки-циклопы. Яйца гельминтов выделяются в окружающую среду (водоемы), их развитие происходит со сменой двух хозяев: циклопов, заглатывающих попавшие в водоемы яйца и различных видов лягушек, змей, птиц, иногда млекопитающих. В тканях дополнительного проме-

жуточного хозяина происходит развитие плероцеркоидов. Человек заражается спарганозом при проглатывании с водой циклопов или употреблении в пищу лягушек, змей, а также при прикладывании к раневой поверхности мяса лягушек, что делают жители некоторых стран с целью лечения кожных и глазных болезней. Спарганоз встречается в Японии, Восточной Африке, Южной Америке, США, в России (на Дальнем Востоке), спорадически в Беларуси.

ЦИСТИЦЕРКОЗ – хронический биогельминтоз, зооноз, характеризующийся развитием цистицерков Taenia solum в различных органах и тканях человека (головной мозг, глазное яблоко, мышцы и др.). Симптомы поражения обуславливаются локализацией цистицерков в органах. При локализации в головном мозге развиваются симптомы поражения центральной нервной системы. Диагностика возможна на основе применения компьютерной томографии, ультразвукового сканирования мозга, а также с помощью иммунологических реакций (иммунофлуоресценции, непрямой гемагглютинации, энзиммеченых антител). Встречается повсеместно.

ЦЕНУРОЗ – хронический биогельминтоз, зооноз. Половозрелые гельминты рода Multiceps паразитируют у волка, шакала, лисицы. Промежуточными хозяевами является крупный и мелкий рогатый скот, свиньи. Иногда человек может стать промежуточным хозяином, в кишечнике которого из онкосфер гельминтов образуются личинки - ценуры. Личинки мигрируют в головной мозг, мышцы, в спинной мозг, глазное яблоко и др. Спустя 4-5 месяцев после заражения отмечаются плохое самочувствие, понижение работоспособности, головная боль, признаки церебральной гипертензии, эпилептиформные судороги. Диагноз ставится на основании ультразвукового сканирования, рентгеновской компьютерной томографии мозга и др. Встречается повсеместно.

ТОКСОКАРОЗ – биогельминтоз, зооноз, который вызывается миграцией личинок аскарид рода Toxocara при проглатывании человеком инвазионных яиц. Болеют преимущественно дети в возрасте 1-4 лет. Заболевание сопровождается лихорадкой неправильного типа, сухим кашлем, приступами бронхиальной астмы. В биоптатах печени, легких обнаруживаются эозинофильные гранулемы. В диагностике важная роль принадлежит реакциям иммунофлуоресценции и энзиммеченых анитител. Встречается повсеместно.

АНИЗАКИОЗ – биогельминтоз, зооноз, вызываемый паразитированием у человека личинок нематод родов Anisakis (селедочные черви), Phocanema (тресковые черви) и др. Заражение происходит при употреблении в пищу сырой и малопросоленной рыбы (промежуто-

чные хозяева этих нематод). Заболевание характеризуется острой аллергической симптоматикой, образованием паразитарных гранулем в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, вызывающих болевой синдром, явление кишечной непроходимости. Диагноз ставится на основании анамнеза (употребление в пищу сырой сельди, трески) и клинической картины. Встречается повсеместно.

АНГИОСТРОНГИЛЕЗ – зоонозный биогельминтоз, обусловленный паразитированием у человека нематод грызунов рода Angiostrongylus. Личинки паразитируют в головном и спинном мозге, глазном яблоке. Заражение происходит при употреблении в пищу моллюсков, пресноводных креветок, крабов (промежуточные хозяева) в сыром и полусыром виде. Распространен на побережьях тропических и субтропических морей, озер, рек.

22.4. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЕЛЬМИНТОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Большинство паразитарных заболеваний не имеет специфических характерных черт и проявляется симптомокомплексами, присущими как многим гельминтозам, так и инфекциям. Болезнетворное воздействие гельминтов на организм человека очень многогранно и может складываться из следующих факторов: потери питательных веществ организмом человека при инвазии, локального воздействия паразитов, влияния гельминтов как стресс-агентов, изменений в геноме и иммунном гомеостазе инвазированного человека, влиянии гельминтов на течение инфекционных заболеваний. Большая роль в формировании инвазионного процесса принадлежит наследственным факторам как паразита, так и хозяина.

Рассмотрим механизмы патогенеза гельминтозов человека.

22.4.1 ПОТЕРИ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ОРГАНИЗМОМ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНВАЗИИ

Гельминты проникают в организм человека на личиночной стадии развития, а затем в процессе онтогенеза, потребляя питательные вещества хозяина (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные соли), вырастают до половозрелой особи. Например, плероцеркоид широкого лентеца имеет размеры до 3 см, а взрослая особь – до 10-12 м в длину; личинка аскариды измеряется долями миллиметра, а взрослая особь достигает 25-40 см. В теле как плоских, так и круглых гельминтов обнаруживаются высокие концентрации аскорбиновой кислоты, витаминов B_1, B_{12}, А и других, во много раз превосходящие

их содержание в тканях человека.

Многие гельминты питаются кровью, лимфой и другими тканями хозяина. Например, одна анкилостома за сутки способна поглотить от 0,08 до 0,34 мл крови. Гематофагом является и власоглав. Значительные потери крови организмом человека происходят вследствие повреждения стенки сосудов кутикулярными зубами, присосками и другими приспособлениями гельминтов. Механические разрывы сосудов могут быть вызваны мигрирующими личинками аскарид, анкилостом, кутикулярными зубами и режущими пластинками анкилостом и некатора. Кровопотери из поврежденного сосуда усиливаются за счет антикоагулянтов, которые выделяются специальными железами анкилостомид.

Гельминты могут вызывать рефлекторное усиление слюноотделения при аскаридозе, трихоцефалезе, что приводит к потерям важных белков-ферментов.

Перечень факторов этой группы говорит о том, что патогенный эффект гельминта зависит от условий, в каких находится организм человека, от состояния его функций и от массивности инвазии. Например, на возможность развития анемии при дифиллоботриозе влияет количество витамина B_{12}, получаемого организмом человека с пищей, уровень выработки организмом гастромукопротеина, усвоение витамина B_{12} в кишечнике, отложение этого витамина в печени. Наконец, количество и размеры паразитов, поглощающих у организма этот витамин, также имеют существенное значение.

22.4.2. ЛОКАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЕЛЬМИНТОВ

Гельминты являются чужеродными для организма человека. Поэтому, где бы не поселились, они оказывают механическое, химическое и другие воздействия на окружающие органы и ткани.

Во-первых, гельминты оказывают механическое давление на органы и ткани в местах паразитирования, что может приводить к закупорке протоков, полостей, дыхательных путей, кровеносных сосудов, атрофии тканей или даже органа. Например, пузырь эхинококка вследствие механического давления вызывает атрофию печеночной паренхимы, цистицерки свиного цепня – атрофию мозговой ткани и т.д.

Во-вторых, гельминты вызывают механическое повреждение тканей присосками, крючьями, кутикулярными образованиями или в процессе миграции. Например, свиной и бычий цепни, широкий лентец повреждают присосками, крючьями слизистую кишечника; сосальщики (кошачий, китайский, легочной, фасциола) – паренхиму

органов, в которых паразитируют. Власоглав травмирует, прошивая тонким концом тела, слизистую кишечника.

В-третьих, гельминты вызывают механическое и химическое раздражение интерорецепторов, рефлекторно влияющее через центральную нервную систему на состояние органов и систем органов, что влияет на глубину сна, физическую и умственную работоспособность человека. Хорошо известно, что у детей, больных аскаридозом, отмечается беспокойный сон. Одна-две аскариды могут вызвать спастическую непроходимость кишечника. Больные гименолепидозом дети отстают в физическом и умственном развитии от своих сверстников на 2-3 года.

В-четвертых, гельминты могут вызывать непосредственное поражение центральной нервной системы при локализации в головном и спинном мозгу. В зависимости от локализации паразита, его размеров, характера выделяемых гельминтом веществ и т.д. эти поражения могут влиять на функции разных органов и систем. Например, локализация цистицерка свиного цепня в гипоталамусе может сопровождаться повышением температуры тела, сонливостью, изменениями процессов кроветворения, выражающимися в повышении содержания лейкоцитов и эритроцитов в крови.

В-пятых, местное воздействие продуктов жизнедеятельности гельминтов и хроническое механическое раздражение в сочетании с аллергическими реакциями вызывают в ряде случаев пролиферацию или метаплазию клеток хозяина: разрастание соединительной ткани, изменение типа эпителия слизистых оболочек, образование цист и капсул вокруг паразита. Считается доказанным наличие связи между хроническими воспалительными реакциями, развивающимися в организме человека при гельминтозах, и развитием злокачественных новообразований. Наглядной иллюстрацией этому может служить наличие связи между раком печени и инвазией кошачьим сосальщиком, между эхинококком и развитием карцином.

22.4.3. ГЕЛЬМИНТЫ КАК СТРЕСС-АГЕНТЫ

Гельминты, особенно их мигрирующие личинки, являются сильнейшими раздражителями (стресс-агентами), вызывающими активизацию гипофиз-надпочечниковой системы человека, которая активно включается в защитные реакции инвазированного организма.

При действии различных раздражителей в организме возникает комплекс неспецифических реакций, названный в 1936 г. Селье общим адаптационным синдромом. В развитии реакции стресса выделяют три стадии. В первой – стадии «тревоги» – происходит раздражение

рецепторов, усиливается выделение адреналина, повышается уровень сахара в крови, усиливаются и учащаются сокращения сердца, возрастает артериальное давление. Во второй стадии – стадии резистентности – стимулируется выработка специальными клетками нейрогормона либерина, который влияет на переднюю долю гипофиза. Последняя выделяет адренокортикотропный гормон и усиливает продукцию гормонов коры надпочечников, повышающих устойчивость организма к действию стрессорных раздражителей. Третья – стадия истощение – наступает в тех случаях, когда напряжение столь велико, что кора надпочечников не в состоянии дать необходимое количество гормонов. Это может привести к смерти. Адаптационный синдром является физиологической реакцией против возникновения болезни.

В первые 1-2 недели в ответ на внедрение паразита в организм хозяина отмечается повышение секреции адренокортикотропного гормона гипофиза, глюкокортикоидов коры надпочечников как защитная реакция на инвазию. В дальнейшем вследствие длительного постоянного раздражения гельминтами гипофиз-надпочечниковой системы наблюдается снижение секреции гормонов. Активное участие этой системы в ответной реакции организма доказано при трихинеллезе, описторхозе, аскаридозе и других гельминтозах. Исходя из факта функциональной недостаточности коры надпочечников, предложено лечение трихинеллеза, описторхоза и других гельминтозов кортикостероидами как в плане заместительной, так и патогенетической терапии.

22.4.4. РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИНВАЗИОННОГО ПРОЦЕССА

Генетические факторы хозяина имеют важное значение в формировании инвазионного процесса при гельминтозах. Этот вывод был получен в работах, выполненных в конце XX века.

Генетически обусловленная устойчивость к гельминтозам отмечена у людей. Так, среди больных трихоцефалезом, стронгилоидозом, аскаридозом, энтеробиозом, шистосомозом Мэнсона обнаружено преобладающее число лиц, имеющих группу крови А и меньшее число лиц с другими группами крови. Среди больных гименолепидозом, наоборот, преобладают больные с первой (0) и третьей (В) группами. Большая предрасположенность к онхоцеркозу и большая тяжесть заболевания отмечается также у лиц с первой (0) группой крови. Допускается, что агглютинины а и b выполняют роль естественных противоинфекционных защитных средств организма.

Известно, что система HLA у человека играет важную роль в генетике тканевой совместимости. Она контролирует иммунный ответ на различные антигены, распознание самих антигенов, регуляцию различных типов клеток, участвующих в иммунном ответе. Установлено большое число заболеваний, которые имеют ассоциации с определенными аллелями или гаплотипами системы HLA. В частности, на паразитарных заболеваниях показана связь системы HLA и иммунной реакции у лиц, страдающих хроническим японским шистосомозом (Kojima S, et al., 1984). Ответ инвазированного организма контролируется локусами HLA-DK и HLA- DQ. Допускается, что кроме системы HLA, устойчивость к гельминтам у человека может кодироваться и другими генами, не связанными с этой системой.

Авторами было показано, что метаболиты тканевых гельминтов оказывают иммунодепрессивное действие при пересадке кожного лоскута. Иммунодепрессивными веществами могут быть продуцируемые гельминтами кортикостероиды и эйкозаноиды.

Показано, что метаболиты вирусной, бактериальной природы являются мощным мутагенным фактором. Однако вопрос о мутагенном действии метаболитов гельминтов долгое время оставался вне поля зрения гельминтологов. Первое исследование в этом направлении было проведено в 1981 г. И.И. Ильинских и соавт. при описторхозе. Было установлено, что при описторхозной инвазии в костном мозге резко возрастает количество клеток с нарушениями структуры хромосом (хромосомные и хроматидные разрывы, обмены) и с изменением количества хромосом. В острой фазе описторхоза достоверно увеличивается общее количество клеток с цитогенетическими нарушениями с 15-го дня инвазии, причем доминируют клетки с гетероплоидными наборами хромосом. Хроническая фаза инвазии сопровождается резким ростом цитогенетических нарушений и их тяжести – увеличение количества клеток с хромосомными аберрациями, гипер- и полиплоидными наборами хромосом. У первично заболевших описторхозом людей уровень клеток с нарушенным числом хромосом и их структурой повышен. У повторно инвазированных людей наблюдается повышенный уровень клеток со структурными нарушениями хромосом.

Авторами установлено, что при инвазиях гименолеписами, тениидами, трихинеллами, власоглавами, аскаридами и токсокарами происходят цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови человека, в клетках костного мозга и эмбрионов, в сперматогониях, сперматидах и сперматозоидах лабораторных животных. У них отмечаются изменения

структуры и числа хромосом, повышаются уровни первичных повреждений ядерной ДНК, число апоптотических клеток. Цитогенетические повреждения коррелируют с периодами высокой биологической активности паразитов в организме хозяина. Инвазия гельминтами оказывает непрямое действие на наследственный аппарат человека. Так, при терапии трихинеллеза мебендазолом, усиливающим процессы аллергизации, отмечается повышение частоты хромосомных аберраций, а применение противовоспалительных препаратов, блокирующих аллергические проявления инвазии, снижает уровень цитогенетических повреждений.

Гельминты не могут контактировать с ядерным аппаратом клеток человека, поэтому таковым действием должны обладать метаболиты паразитов, переносимые током крови, лимфы, тканевой жидкостью. Важным пусковым моментом в этом процессе является нарушение активности ферментов антиоксидантной системы хозяина, повышение уровня свободных радикалов, отмечающихся при инвазиях и в результате этого формирование окислительного и нитрозилирующего стресса в клетках.

Поскольку количество больных гельминтозами превышает сотни миллионов человек, следует помнить, что гельминты могут способствовать росту генетического груза в человеческих популяциях. Скорейшее изучение мутагенного воздействия метаболитов гельминтов на генетический аппарат человека позволит познать причины нарушения иммунного гомеостаза больного организма, разработать оптимальные принципы терапии и профилактики гельминтозов.

Изучение роли генетических факторов обоих сочленов системы паразит-хозяин имеет принципиальное значение для понимания формирования инвазионного процесса, вопросов патогенеза и профилактики гельминтозов, а также для понимания экологических механизмов вида Homo Sapiens.

22.4.5. ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОМ ГОМЕОСТАЗЕ ИНВАЗИРОВАННОГО ЧЕЛОВЕКА

В организме человека гельминты вызывают широкий спектр иммунологических реакций, природа и механизмы которых уникальны. По интенсивности они нередко отличаются от аналогичных реакций при бактериальных, вирусных и других инфекциях вследствие особенностей морфологии и биологии гельминтов. К числу этих особенностей следует отнести: крупные размеры гельминтов, их межклеточную, а не внутриклеточную, как у бактерий, локализацию; чрезвычайную

сложность структуры и разнообразие жизненных функций; выраженную цикличность развития со сменой обитания разных стадий; значительные различия морфологической структуры, характера обмена, антигенных и иммунных свойств разных стадий развития. В силу указанных причин иммунный ответ при гельминтозах характеризуется относительно слабой напряженностью при однократном заражении, его зависимостью от количества поступающего в организм инвазированного материала, относительно коротким сроком действия, сменой напряженности и характера проявлений на разных стадиях развития инвазии.

Ткани и продукты обмена гельминтов могут быть источником большого числа антигенов, которые классифицируют на эндогенные и экзогенные. *Эндогенные антигены* связаны преимущественно со структурой гельминта. Они чаще всего становятся доступными для иммунной системы человека только после гибели паразита в тканях. Множественность структурных антигенов и их сходность у родственных и даже неродственных паразитов создает диагностические трудности при постановке серологических реакции, т.к. могут возникать перекрестные реакции. *Экзогенные антигены* – это вещества, выделяющиеся в процессе нормального роста и развития гельминта.

Токсины (греч. toxicon – яд) у паразитов, несмотря на частое упоминание в литературе, не выявлены, и нет никаких оснований говорить о токсическом действии гельминтов на организм человека. Вещества, описываемые разными авторами в качестве токсинов гельминтов, оказались банальными продуктами обмена веществ, лишенными специфичности.

Гельминты выделяют секреторно-экскреторные продукты своей жизнедеятельности, которые являются экзоантигенами и могут оказывать многообразное воздействие на организм человека. В зависимости от этого их по предложению Д.Я. Киршенблата (1958) делят на гистолизины, антиферменты, трофогогоны и тилакогены. *Гистолизины* вызывают нарушения целостности тканей человека, их ферментативное расплавление. Они играют важную роль для гельминта при внедрении в тело человека, во время миграций, при выходе наружу, а также при выделении половых продуктов и личинок паразита. *Антиферменты* гельминтов препятствуют действию ферментов, вырабатываемых организмом человека. Благодаря антиферментам гельминты не перевариваются в желудочно-кишечном тракте, блокируют действие фагоцитов, препятствуют свертыванию крови человека. *Трофогогоны* вызывают в организме приток пищевых веществ к месту обитания паразита. *Тилакогены* обуслов-

ливают реактивные разрастания тканей в месте нахождения личинок гельминтов. Поскольку гистолизины, антиферменты, трофогогоны и тилакогены являются, в основном, продуктами белковой природы, они выступают как очень сильные антигены. Другим существенным источником экзогенных антигенов являются вещества, образующиеся в процессе линьки личинок гельминтов.

Выраженность иммунологических реакций при гельминтозах определяется количеством антигена, путем и способом его «представления» иммунной системе человека. Большая часть паразитарных антигенов поступает в макрофаги. Исключение составляют антигены, связанные с мембранами, которые могут непосредственно активизировать В-клетки. В результате активизации В-клеток образуются серии клонов пролиферирующих плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины всех классов. Случаи стойкого приобретенного иммунитета к гельминтам у человека неизвестны. Длительное сохранение гельминтов в организме человека определяется главным образом продолжительностью их жизни. После достижения половой зрелости гельминты обычно становятся нечувствительными к иммунным механизмам хозяина.

При гельминтозах развиваются реакции гиперчувствительности всех четырех типов. Нередко встречаются реакции смешанного типа, которые часто усиливаются после гибели паразита в тканях. Этим объясняется неблагоприятное побочное действие химиотерапии тканевых гельминтозов.

Первый тип. IgE – индуцированная гиперчувствительность немедленного типа – развивается на поверхности тучных клеток при взаимодействии антигенов гельминтов с IgE – антителами. Из гранул тучных клеток выделяются гистамин, гепарин, серотонин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, а также анафилактический хемотоксический фактор эозинофилов, происходит активация кининов, содержащихся в плазме. Примерами реакции такого типа являются местная или общая анафилактическая реакция, развивающаяся после разрыва эхинококковой кисты, при постановке внутрикожных реакций.

В патогенезе описторхоза, стронгилоидоза, трихинеллеза реакции первого типа играют ведущую роль в патогенезе этих инвазий. Так, при трихинеллезе в острой фазе заболевания отмечается повышение свободного гистамина в тканях, уменьшение концентрации связанной формы амина с тканевыми белками, угнетение гистаминопексической способности белков тканей, повышение активности гистидиндекарбоксилазы и снижение активности гистаминазы в тканях, а также усиление экскреции амина с мочой. Повышение уровня свободного гистамина в

тканях при трихинеллезе обусловлено двойственным механизмом: высвобождением амина из тканевых депо, о чем свидетельствует наличие дегрануляции тучных клеток, уменьшение доли связанного гистамина и угнетение гистаминопексической способности тканевых белков, с одной стороны, и усилением образования гистамина за счет повышения активности гистидиндекарбоксилазы, с другой. Выраженность сдвигов коррелирует с тяжестью течения инвазии. Так, при легкой степени трихинеллеза отмечается умеренное повышение уровня свободного гистамина, нерезкое угнетение активности гистаминазы и нормализация сдвигов к концу седьмой недели инвазии, что свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях организма. При трихинеллезе средней тяжести система гистамина находится в состоянии субкомпенсации, а при тяжелом и очень тяжелом – в состоянии декомпенсации.

Для гельминтозов, особенно для трихинеллеза, описторхоза, стронгилоидоза и других характерно развитие выраженной гиперэозинофильной реакции. Эволюционно сформировавшаяся функциональная цепь тучная клетка – IgE – эозинофил играет ведущую роль в иммунитете человека к гельминтозам на личиночно-инвазионной стадии заболевания, обеспечивая разрушение паразитов.

Второй тип. Комплемент-зависимые цитологические реакции развиваются в результате связывания антитела с антигеном на поверхности клеток организма. При этом происходит активизация системы комплемента с последующим разрушением клетки. Такая форма иммунологических реакций при гельминтозах наблюдается редко. Иммунологически детерминированный лизис эритроцитов встречается при шистосомозах.

Третий тип. Реакции иммунных комплексов обусловлены образованием комплексов антиген-антитело или в тканях (типичный феномен Артюса), или в сосудистом русле, приводящих к развитию воспалительной реакции, отека, инфильтрации нейтрофилами и повреждению клеток тканей хозяина. Развитие тканевой реакции иммунных комплексов при гельминтозах сопровождается образованием эозинофильных инфильтратов. Эозинофилы обладают хемотаксисом по отношению к иммунным комплексам. Феномен Артюса может развиваться в коже при постановке аллергического кожного теста на антиген гельминта. Данный механизм частично ответственен за развитие острых реакций со стороны лимфатических узлов и сосудов при лимфоидной форме филяриозов, при трихинеллезном миозите, поражении легких при миграции личинок аскарид. Характерной реакцией этого типа является легочная эозинофилия.

Циркулирующие при паразитарных болезнях иммунные комплексы могут приводить к развитию гломерулонефрита при шистосомозе, лоаозе, трихинеллезе.

Четвертый тип. Клеточные иммунные реакции замедленного типа связаны со специфически сенсибилизированными Т-лимфоцитами, которые накапливаются в очаге поражения. Выделяемые этими клетками лимфокины вызывают скопление и активацию макрофагов, в результате чего в очаге поражения формируется гранулема. С механизмами клеточного иммунитета связаны замедленные кожные реакции, наблюдающиеся после внутрикожного введения гельминтозных антигенов. Как и при введении туберкулина, эти реакции наблюдаются при трихинеллезе, эхинококкозе, парагонимозе и других гельминтозах, однако для диагностики последних они применяются сравнительно редко. Реакциями клеточного иммунитета обусловлено развитие гранулем вокруг яиц шистосом в стенках мочевыводящих путей, кишечника, воспалительные изменения при трихинеллезе, филяриозах.

В регуляции иммунного гомеостаза при гельминтозах важная роль принадлежит нервным и, в частности, адренергическим и холинергическим механизмам. Симпато-адреналовая и парасимпатическая системы инвазированного организма оказывают существенное воздействие как на биологию паразита, так и на формирование гиперчувствительности различных типов, особенно немедленного, при тканевых гельминтозах. Основной причиной вовлечения адренергических и холинергических механизмов в паразитарный процесс является сенсибилизация организма хозяина антигенами гельминтов.

В реализации гиперэргических реакций первого, третьего и четвертого типов важное значение придается эйкозаноидам. С ними связывают развитие механизмов изгнания гельминтов из кишечника хозяина, формирование тканевой воспалительной реакции вокруг личинок паразитов, а также выраженность аллергических проявлений инвазии.

Патологический и иммунологический процессы при гельминтозах у человека в значительной мере определяются массивностью заражения, т.е. количеством инвазионного материала, поступившего в организм. При повышении дозы заражения в организме человека увеличивается количество половозрелых гельминтов, их яиц и личинок и, соответственно, увеличивается тяжесть течения. Однако, выраженность патологических изменений при гельминтозах находится в прямой зависимости от дозы заражения лишь до определенного порога, после достижения которого патологические изменения и летальность не изменяются.

При гельминтозах человека в ряде случаев может иметь место угнетение иммунного ответа. Различают состояние первичного и вторичного иммунодефицита. Под *первичным иммунодефицитом* подразумевается врожденный, генетически детерминированный дефект иммунной системы. Первичный иммунодефицит обусловлен, очевидно, дефектом регулирующего гена и проявляется либо повреждением, либо нарушением функции Т- или В-лимфоцитов. Под *вторичным иммунодефицитом* понимается дефект иммунной системы, развившийся в результате присутствия в организме гельминта. Вторичный иммунодефицит может носить как специфический, так и неспецифический характер. Вторичный иммунодефицит может быть обусловлен поступлением большого количества антигенных продуктов при массовой гибели паразитов под влиянием химиотерапии, а также при назначении иммунодепрессантов. На развитие вторичного иммунодефицита существенное влияние оказывают иммунодепрессивные вещества, выделяемые самими гельминтами (эйкозаноиды, кортикостероиды). Феномен иммуносупрессии отмечен при трихинеллезе, шистосомозе, аскаридозе и других инвазиях.

22.4.6 ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Факт влияния гельминтов на течение инфекционных заболеваний является четко доказанным. Нарушая целостность кожных покровов, слизистых оболочек, гельминты создают благоприятные условия для проникновения возбудителей инфекционных заболеваний. Мигрирующие личинки нематод могут служить распространителями микробов по организму. Микробы, осевшие в местах нахождения гельминтов, могут осложнять течение местных реакций на внедрение паразитов. Гельминты могут нарушать защитные противоинфекционные механизмы организма хозяина, вызывать общее ослабление его сопротивляемости и процессов выработки антител.

С проблемой иммунодефицита непосредственно связан факт отягощающего влияния гельминтов на течение бактериальных и вирусных инфекций. В эндемичных очагах по аскаридозу, трихоцефалезу, описторхозу, шистосомозу нередко наблюдается затяжное течение скарлатины, брюшного тифа, дизентерии, туберкулеза, трудность их излечения, длительное бактерионосительство. У детей, инвазированных гельминтами, плохо вырабатывается поствакцинальный иммунитет на поливакцины.

ГЛАВА XXIII. МЕДИЦИНСКАЯ АРАХНОЭНТОМОЛОГИЯ

Арахноэнтомология – раздел медицинской паразитологии, изучающий значение членистоногих как эктопаразитов, возбудителей и переносчиков возбудителей заболеваний человека.

Членистоногие – самый многочисленный тип животных по количеству входящих в него представителей. Он объединяет свыше 1 млн. видов. Это связано с необычным разнообразием условий существования членистоногих.

Для членистоногих характерны: гетерономная членистость тела, выражающаяся в том, что сегменты имеют разное строение и выполняют различные функции; слияние сегментов в отделы тела (голова, грудь, брюшко); появление членистых конечностей, представляющих собой многоколенчатый рычаг; обособление мышц и появление поперечно-полосатой мускулатуры; наружный хитинизированный скелет, защищающий тело от внешних воздействий и предназначенный для прикрепления мышц; полость тела – миксоцель, образующаяся за счет слияния в эмбриогенезе первичной и вторичной полостей тела; наличие систем органов (пищеварительной, дыхательной, выделительной, кровеносной, нервной, эндокринной и половой).

Тип делится на три подтипа: Branchiata, Chelicerata, Tracheata, в каждом из которых медицинское значение принадлежит одному классу – Cructacea, Arachnoidea и Insecta соответственно.

Поскольку значение ракообразных невелико (циклопы выступают только в роли промежуточных хозяев для лентеца широкого, спарганума, ришты, а крабы и раки – для легочного сосальщика), в названии раздела нашло отражение значение паукообразных и насекомых.

Болезнетворное влияние членистоногих на здоровье человека определяется: значением членистоногих как промежуточных хозяев гельминтов; ядовитым действием на человека; ролью в качестве переносчиков возбудителей инфекций и инвазий; паразитизмом членистоногих за счет человека. Передача возбудителей инфекций и инвазий членистоногими человеку возможны путем специфической или механической инокуляции и контаминации.

23.1. КЛАСС ПАУКООБРАЗНЫЕ (ARACHNOIDEA)

Паукообразные – членистоногие, которые приспособлены к обитанию на суше. Для них характерны органы воздушного дыхания.

Для паукообразных характерно слияние члеников тела, которые образуют головогрудь и брюшко, а клещи утратили даже это деление.

Тело покрыто хитинизированной кутикулой с гиподермой, имеющей клеточное строение. Производные гиподермы – паутинные и ядовитые железы, расположенные, как правило, у основания хелицер. Для паукообразных характерно наличие шести пар конечностей, из которых первые две пары (хелицеры и педипальпы) приспособлены к захвату и измельчению пищи. Остальные четыре пары – ходильные ноги.

Пищеварительная система приспособлена к питанию полужидкой пищей, глотка выполняет функцию сосательного аппарата.

Дыхательная система представлена листовидными легкими или трахеями, которые открываются наружу особыми отверстиями – стигмами. Легкие паукообразных гомологичны жабрам ракообразных. Трахеи – разветвленные трубочки, которые подходят ко всем органам, где и совершается тканевый газообмен.

Выделительная система представлена видоизмененными метанефридиями. У многих видов образуются специальные мальпигиевы сосуды за счет выростов кишечной трубки на границе средней и задней кишок. По ним продукты диссимиляции поступают в заднюю кишку.

Кровеносная система незамкнутая. Наиболее сложно построена у скорпионов и пауков, которые дышат легкими. Она слагается из лежащего на спинной стороне пульсирующего сердца и отходящих от него сосудов, направляющихся к органам. Обратный ток крови к сердцу происходит по лакунам. У клещей кровеносные сосуды частично редуцированы, а иногда исчезает и сердце.

Нервная система имеет вид брюшной нервной цепочки с рядом ганглиев, от которых отходят периферические нервы. У форм, у которых наблюдается слияние отдельных члеников, происходит объединение и нервных узлов. Для паукообразных характерно наличие 1-6 пар простых глаз.

Паукообразные – раздельнополые животные. Яичники самок расположены в брюшке, а яйцеводы сливаются в единый проток, который открывается в передней части брюшка. Семенники самцов также лежат в брюшке, отходящие от них семяпроводы сливаются и одним отверстием открываются на нижней стороне брюшка. Половой диморфизм резко выражен. У некоторых паукообразных наблюдается живорождение.

Развитие возможно прямое или с метаморфозом.

В классе паукообразных важное медицинское значение принадлежит клещам (Acari). Это обширная группа животных, многие виды

которой являются кровососущими, паразитируют на птицах, млекопитающих и человеке, выступая в роли переносчиков возбудителей трансмиссивных заболеваний. Важнейшими семействами отряда Acari являются иксодовые (Ixodidae), аргасовые (Argasidae), краснотелковые (Trombiculidae), гамазовые (Gamasoidae) и чесоточные (Sarcoptidae), железничные (Demodicidae), тироглифные (Tyroglyphidae) клещи.

23.1.1. КЛЕЩИ – ПЕРЕНОСЧИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ТРАНСМИССИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Иксодовые клещи – эктопаразиты млекопитающих и человека, которые обитают в лесах, в зарослях кустарников. Для них характерно слияние головогруди и брюшка в одно целое. Комплекс ротовых органов формируется из пары верхних челюстей, сильно измененных нижних челюстей, которые могут срастаться с нижней губой в покрытый шипиками хоботок, предназначенный для прокалывания кожи хозяина и удерживания самого паразита. От основания хоботка отходят членистые щупики различной формы. Хоботок лежит на переднем конце тела или на передне-нижней его стороне. Совокупность ротовых органов и прилегающих покровов ошибочно называют «головкой». Клещи раздельнополые, у них хорошо выражен половой диморфизм. У самцов дорсальный щиток покрывает всю спину, а у самки он небольшого размера, имеет вид воротничка. Ротовой аппарат виден с дорсальной стороны. Края тела фестончатые. Обычно имеют глаза. Для длительной фиксации на теле хозяина-прокормителя у клещей имеются специальные коготки и присасывательные подушечки на конечностях. Присосавшись к хозяину, иксодовые клещи могут долго (несколько дней) сосать кровь, при этом самки могут увеличиваться в размерах в 3-4 раза. Самки очень плодовиты, одномоментно могут откладывать до 17 тыс. яиц. Развитие осуществляется путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – нимфа – имаго). Нимфы не имеют полового отверстия. Переход одной личиночной стадии в другую сопряжен с питанием кровью. Семейство иксодовых клещей включает роды: Ixodes, Dermacentor, Hyalomma и др. Типичными представителями рода Ixodes являются собачий и таежный клещи, а рода Dermacentor – кожерезы или пастбищные клещи (рис. 23.1).

Собачий клещ (Ixodes ricinus) имеет овальное тело, на спинной стороне – щиток, который у самцов покрывает всю спинную сторону, а у самок – лишь переднюю часть. Самцы коричневые до 2,5 мм в длину. Голодная самка – коричневая, сытая – желто-красная. Голодная самка

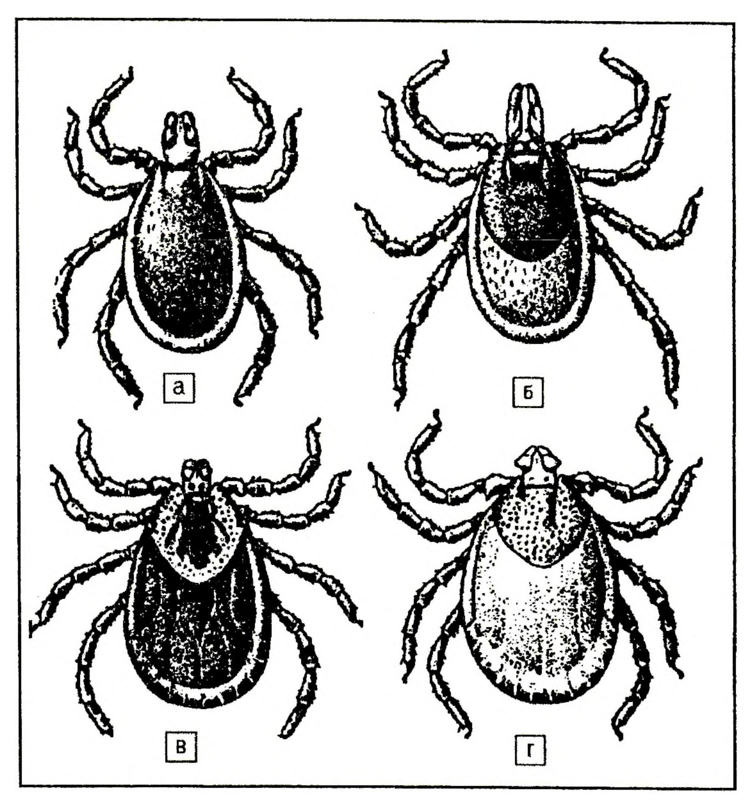


Рис. 23.1. Иксодовые клещи:
а, б - самец и самка Ixodes persulcatus; в - самка Dermacentor pictus; г - самка Haemaphysalis concinna (по Д.В. Виноградову-Волжинскому, 1977).

до 4 мм в длину, сытая – до 11 мм. Обитают в лесах, кустарниковых зарослях Европы. Собачий клещ поддерживает очаги туляремии среди грызунов, может передавать вирус клещевого энцефалита, риккетсии Ку-лихорадки и болезни Лайма, клещевого североазиатского риккетсиоза.

Таежный клещ (Ixodes persulcatus) внешне схож с собачьим клещом (рис. 23.1.а, б). Встречается в лесах (тайге) Европы и Азии. Паразитирует на многих видах млекопитающих, птицах. Поддерживает в природе циркуляцию вируса клещевого энцефалита, риккетсий Ку-лихорадки, болезни Лайма, клещевого североазиатского риккетсиоза. Вирус у клещей может передаваться трансовариально

Клещи рода Dermacentor имеют глаза, спинной щиток украшен эмалевым рисунком. Встречаются в Европейской части России, Западной Сибири, Забайкалье. Личинки и нимфы клещей питаются только на мелких животных, а взрослые нападают на крупных животных и человека. Виды Dermacentor pictus (рис. 23.1.в), D. marginatus являются переносчиками возбудителя туляремии, D. nuttalli – переносчик вируса Омской геморрагической лихорадки, пятнистой лихорадки скаличтых гор.

Клещи рода Hyalomma – крупные иксодовые клещи (более 5 мм). Имеют глаза. Характерной чертой строения являются очень толстые и длинные ноги. Обитают в степной зоне и в горах субтропических районов Южной Европы. Клещи рода Hyalomma способны передавать человеку вирус крымской геморрагической лихорадки.

Аргасовые клещи в отличие от иксодовых не имеют дорсального щитка. Ротовой аппарат виден с вентральной стороны. Обычно не имеют глаз. Практически не выражен половой диморфизм. Отсутствуют приспособления для длительного удерживания на теле хозяина, время насыщения кровью составляет 3-30 мин. Могут долго голодать. Места обитания – пещеры, норы, сараи, глинобитные постройки. Встречаются в странах с теплым или жарким климатом (Средняя Азия, Индия, Иран, Афганистан, Закавказье). Продолжительность жизни более 20 лет.

Поселковый клещ (Ornithodorus papillipes) – типичный представитель аргасовых клещей, является переносчиком и резервуаром возбудителя клещевого возвратного тифа (спирохета Borrelia sogdiana) в природных и антропургических очагах. Путь передачи – специфическая инокуляция и трансовариально (в течение 1-2 поколений). Попадание спирохет в организм человека происходит не только при укусе, но и непосредственно через кожу из экскрементов и продуктов выделения клещей. Клещи встречаются в Средней Азии, Западном Китае, Индии, Иране, Ираке, Сирии, Афганистане, Израиле, Иордании, Ливане, южных штатах США, Венесуэле, Колумбии, Мексике, Гватемале, Панаме. Болезнь характеризуется лихорадкой, воспалительными явлениями в дыхательной системе, поражениями центральной нервной системы, которые исчезают спустя 2,5-4 месяца от заражения.

Краснотелковые клещи – эктопаразиты, имеющие желтую, оранжевую или красную окраску; широко распространены во всем мире. Их личинки в процессе развития нуждаются в питании кровью и могут нападать на человека. Падая с веток кустарника на жертву, они обычно ползут по ноге до паховой области, где начинают питаться, растворяя слюной кожу и вызывая дерматиты. После кормления личинки падают на землю и продолжают свое развитие. Личинки красно-

телкового клеща Trombicula acamushi могут передавать при кровососании риккетский лихорадки цуцугамуши, встречающейся в Приморьи, Японии, Индии, Пакистане, Китае и других странах.

Гамазовые клещи имеют желтовато-коричневую окраску. Длина тела колеблется от 0,2-0,5 мм до 1,5-2,5 мм. Все тело покрыто длинными щетинками. Развитие путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – нимфа I – нимфа II – имаго). Самки откладывают яйца в норах и гнездах, а также на самом хозяине – прокормителе (крысы, мыши, куры, голуби, ласточки, стрижи). Гамазовые клещи (крысиный – Bdellonyssus bacoti, куриный – Dermanissus galinae) могут нападать на человека и передавать возбудителей вирусных заболеваний (крысиного сыпного тифа, Ку-лихорадки, осповидного риккетсиоза, энцефалита Сан-Луи и др.). Укусы паразитических гамазовых клещей вызывают у человека местные поражения кожи (дерматиты).

23.1.2. КЛЕЩИ – ПАРАЗИТЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Чесоточные клещи являются внутрикожными паразитами многих видов млекопитающих и человека, возбудителями заболевания чесотки (Scabies). Клещи прогрызают ходы в эпидермисе кожи, в которых самка откладывает яйца. В кожных фолликулах можно найти личинок и нимф. Питаются чесоточные зудни тканевой жидкостью и клетками эпидермиса. При продвижении в толще кожи клещ раздражает нервные окончания, что вызывает нестерпимый зуд. Заражение людей чесоткой происходит при общении с чесоточными больными в банях, через одежду, постельные принадлежности. Человека могут поражать чесоточные клещи лошадей, овец, коз, собак и других животных. Они вызывают характерные поражения кожи, но на человеке живут не долго и почти не размножаются.

Возбудитель чесотки человека – чесоточный зудень (Sarcoptes scabiei) распространен повсеместно. Тело овальной формы, покрыто щетинками. Самка достигает в длину 0,4 мм, самец – 0,3 мм (рис. 23.2.а). Конечности резко укорочены, состоят из 6 члеников. Ротовой аппарат адаптирован к прогрызанию ходов в толще эпидермиса. Ежедневно клещи прогрызают ходы длиной 2-3 мм. В них самка откладывает яйца (20 и более за жизнь). Развитие идет путем неполного метаморфоза (яйцо – личинка – I нимфа – II нимфа – имаго) за 12-14 дней. Взрослый клещ живет до 2 месяцев. Заражение происходит только при прямом контакте с больным человеком, когда от него передаются недавно оплодотворенные самки паразита. На человека могут нападать также чесоточные клещи собак, кошек, однако они не способны образовывать ходы в эпидермисе.

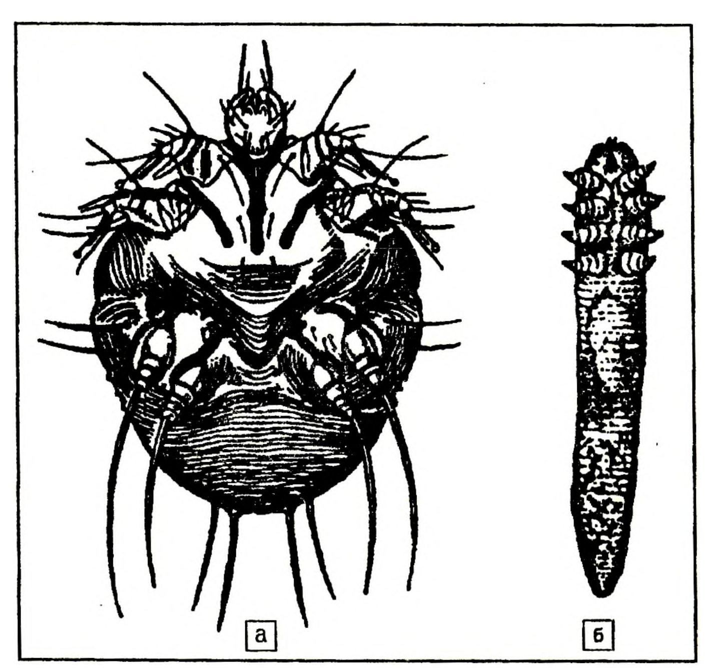


Рис. 23.2. Клещи - внутрикожные паразиты человека:
а - чесоточный зудень; б - железница угревая (а - по Е.Н. Павловскому, 1925; б - С. Berleze, 1909).

Диагностика основывается на извлечении из характерных поражений кожи (полоски грязно-белого цвета) клещей и их микроскопии в капле 50%-го раствора глицерина.

Личная профилактика строится на соблюдении правил личной гигиены, осторожности при общении с животными, а общественная – на выявлении и лечении больных, дезинсекции их одежды, санитарно-просветительной работе.

Железничные клещи. Это мелкие с червеобразным удлиненным телом клещи. Спинной щиток покрывает только переднюю часть спины. Ноги короткие, лапки с двумя коготками. Живут в полостях и протоках сальных желез кожи и волосяных сумках млекопитающих и человека. Типична высокая плодовитость. Возбудители железничной чесотки.

Железница угревая (Demodex folliculorum) – мелкий (самка – 0,38 мм, самец – 0,3 мм) внутрикожный паразит человека червеобразной формы, вызывающий заболевание кожи – демодекоз (рис. 23.2.б).

Клещи обитают в сальных железах и волосяных фолликулах кожи лица, шеи, плеч, располагаясь головным концом вниз, обычно группами по 4 особи. Могут встречаться у совершенно здоровых лиц, не вызывая симптомов болезни. У ослабленных людей железницы активно размножаются, вызывают закупорку протоков сальных желез, возникновение угрей розового цвета с гнойным содержимым. При присоединении вторичной инфекции на коже появляются гнойные прыщи, называемые угрями. Распространение железницы угревой происходит при личном контакте, пользовании общим полотенцем и бельем.

Диагноз ставится при исследовании под микроскопом содержимого прыща в капле глицерина на предметном стекле.

Личная профилактика демодекоза основывается на соблюдении правил личной гигиены, лечении основных заболеваний, ослабляющих организм, а общественная – на выявлении и лечении больных, санитарно-просветительной работе.

23.1.3. КЛЕЩИ – ОБИТАТЕЛИ ЖИЛЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Тироглифные клещи – мелкие (0,4-0,7 мм), безглазые клещи, челюсти клешневидные, нижнечелюстные щупики трехчленистые, ротовой аппарат грызущего типа (рис. 23.3). Головогрудь отделена насечкой от брюшка. Способны к активным передвижениям в поисках пищи. Питаются пищевыми запасами – зерном, мукой, сыром, копченым мясом и рыбой, сушеными овощами и фруктами, а также эпидермальными чешуйками, слущивающимися с поверхности кожи человека, спорами плесневых грибов. Пища, зараженная тироглифными клещами, может вызвать катаральные явления в желудочно-кишечном тракте у человека, а иногда и явления аллергического характера. Клещи способны кусать человека, вызывая зерновую чесотку, чесотку продавцов бакалейных товаров и другие варианты дерматитов. При попадании с пылью в дыхательные пути тирогрифные клещи вызывают акаридоз дыхательной системы. Представителями этого семейства являются мучной клещ (Tyroglyphus farinae) и сырный клещ (Tyroglyphus siro).

Клещи рода Dermatophagoides представляют особый интерес, т.к. живут в подушках, матрацах, коврах, мягкой мебели. Размеры их не превышают 0,1 мм. В 1 г домашней пыли обнаруживается от 100 до 500 экземпляров клещей вида Dermatophagoides pteronyssinus. Аллергические реакции к антигенам этого клеща обнаруживаются у 45-85% страдающих бронхиальной астмой.

Борьба с клещами – обитателями жилья человека – сводится к

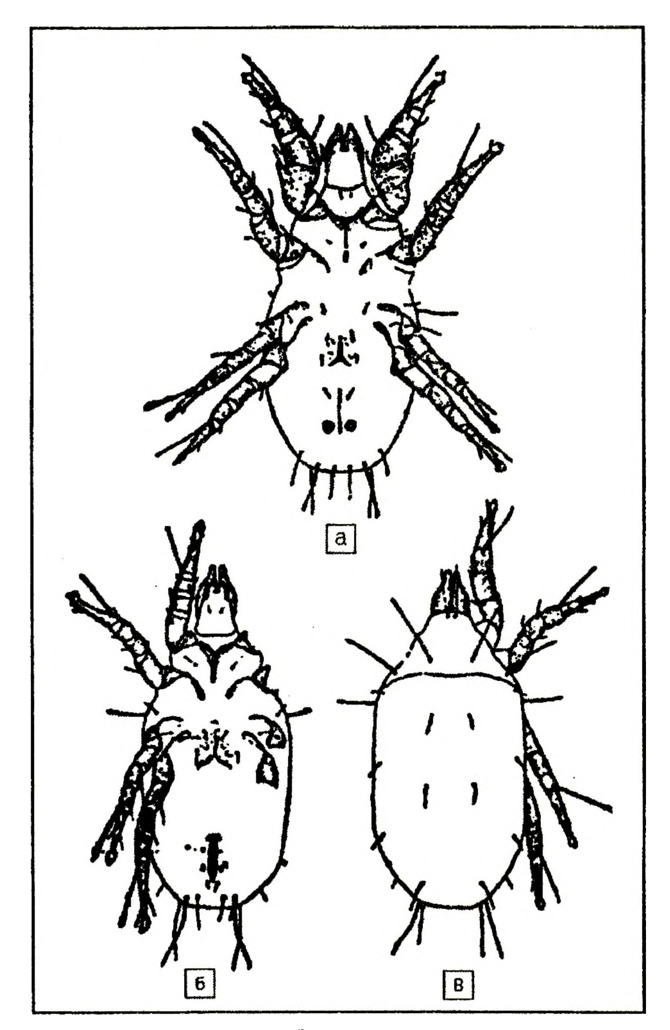


Рис 23.3. Клещи - обитатели жилища человека:
а - мучной клещ, б, в - сырный клещ (по Е.Н. Павловскому, 1951).

понижению влажности и температуры в помещениях, где хранятся зерно, мука, сыр и другие пищевые продукты. Борьба с домовыми клещами предусматривает влажную уборку помещений, использование мебели, подушек, матрацев из синтетических материалов, в которых они не могут поселяться.

23.2. КЛАСС НАСЕКОМЫЕ (INSECTA)

Это высшие беспозвоночные животные, самые многочисленные по числу видов. Тело подразделяют на голову, грудь и брюшко. На голове находятся органы чувств – усики и глаза, сложный ротовой аппарат, строение которого обуславливается способом питания (грызущий, сосущий, колюще-сосущий). Грудной отдел состоит из трех сегментов, каждый из которых несет по одной паре ног. Кроме того, на спинной стороне второй и третий сегменты могут нести по паре крыльев. Брюшко состоит из 6-12 члеников.

Насекомые имеют хитинизированный покров с гиподермой, производными которой являются разнообразные железы (пахучие, восковые, линочные и др.). Мышцы – поперечно-полосатые.

Пищеварительная система начинается ртом, который переходит в ротовую полость, куда открываются протоки слюнных желез. Передний отдел кишечника имеет расширение – зоб. Переваривание и всасывание пищи происходит в средней кишке, которая переходит в заднюю, открывающуюся наружу анальным отверстием.

Органы дыхания представлены трахеями, которые доставляют воздух ко всем тканям и органам.

Органы выделения – мальпигиевы сосуды, жировое тело («почка накопления»). Мальпигиевы сосуды представлены многочисленными трубочками, впадающими в пищеварительный канал на границе средней и задней кишок. Просвет их заполнен кристаллами мочевой кислоты – главным продуктом диссимиляции у насекомых.

Кровеносная система развита слабо и лишена функции переносчика кислорода. Она незамкнутая. Сердце и аорта расположены на спинной стороне.

Нервная система состоит из надглоточного парного ганглия, соединяющегося с подглоточным, от которого вдоль тела по брюшной стороне тянется цепочка парных нервных узлов. Нередко наблюдается слияние нервных узлов соседних члеников. Глаза у взрослых насекомых фасеточные, но могут быть и простые. Имеются также органы равновесия, вкуса, обоняния и у некоторых – слуха.

Насекомые – раздельнополые животные. Развитие происходит с полным или неполным метаморфозом.

Медицинское значение насекомых обусловлено: во-первых, болевыми ощущениями, возникающими при укусах; во-вторых, местными аллергическими реакциями, развивающимися после укусов; в-третьих, возникновением в местах повреждения кожи вторичных бактериальных инфекций; в-четвертых, ролью насекомых как

переносчиков возбудителей инфекционных и инвазионных, особенно, трансмиссивных болезней. Насекомые могут уничтожать урожаи на полях, поедать запасы продовольствия и тем самым лишать миллионы людей пищи, обрекая их на голод.

Класс насекомых включает 34 отряда, медицинское значение имеют тараканы, клопы, вши, блохи, двукрылые.

23.2.1. ОТРЯД ТАРАКАНОВЫЕ (BLATTOIDEA)

Это древнейшие насекомые, известные с каменноугольного периода. Относятся к домовым паразитам, портят продукты питания, чем наносят экономический ущерб человеку. Известно около 3,5 тыс. видов. В жилище человека встречаются черный (Blatta orientalis), рыжий (Blatta germanica), египетский (Polyphaga saussurei) и американский (Periplaneta americana) тараканы. Они ведут ночной образ жизни, являются механическими переносчиками возбудителей различных инфекций и инвазий. Тараканы могут инфицировать продукты питания, перенося на лапках или выделяя с экскрементами возбудителей дифтерии, брюшного тифа, холеры, цисты простейших, яйца гельминтов. Бактерии брюшного тифа, дизентерии выживают в кишечнике таракана в течение 2-4 дней.

Для борьбы с тараканами используют отравленные приманки. Интенсивная дезинсекция только снижает их численность, но не уничтожает полностью. Это обеспечивается слабой чувствительностью тараканов к ядохимикатам, наличием в трахеях специальных клапанов, закрывающихся при наличии в воздухе вредных примесей, широким генетическим полиморфизмом, большой подвижностью и способностью к длительному голоданию.

23.2.2. ОТРЯД КЛОПЫ (HEMIPTERA)

У клопов передние крылья в проксимальной части сильно хитинизированы, а в дистальной – прозрачные. Колюще-сосущий ротовой аппарат образует два канала, один из которых служит для всасывания жидкой пищи, а другой – для выведения секрета слюнных желез. Известно около 40 тыс. видов клопов. Медицинское значение имеют представители двух семейств: Cimicidae (клопы-паразиты) и Reduviidae (хищницы или поцелуйные клопы).

Постельный клоп (Cimex lectularius) широко распространен в мире, наиболее адаптирован к паразитизму. Тело сплюснуто в дорсовентральном направлении, крылья редуцированы. Клопы способны голодать несколько месяцев. На человека клопы нападают ночью, а день проводят в укрытиях. В тропических странах в жилище человека

постоянно обитает C. rotundatus, имеющий более темную окраску тела, меньшие размеры головы, узкую переднеспинку. Клоп постельный питается кровью в течение всего жизненного цикла, его роль в переносе возбудителей заболеваний человека не доказана. На человека могут также нападать клопы голубей, ласточек, летучих мышей.

Поцелуйные клопы распространены в Южной и Центральной Америке. Способны летать. Являются кровососущими насекомыми на всех стадиях развития. Укусы их безболезненны. Места укусов локализуются чаще всего вблизи губ, за что и получили название «поцелуйные». Они являются специфическими переносчиками возбудителя болезни Шагаса. Поселяясь в норах лесных крыс, броненосцев, муравьедов, опоссумов и других животных, клопы заражаются от них Trypanosoma cruzi и через 5-15 дней начинают выделять возбудителя с фекалиями. При нападении ночью на человека клоп, насосавшись крови, поворачивается на 180^0 и тут же испражняется на укушенное место. Происходит специфическая контаминация. Важное значение в передаче возбудителя трипаносомоза принадлежит клопам видов Triatoma infenstans и Panstrongylus megistus.

23.2.3. ОТРЯД ВШИ (ANOPLURA)

Это бескрылые, кровососущие, постоянные эктопаразиты человека и животных, имеющие важное эпидемиологическое значение. На людях могут паразитировать два вида (рис. 23.4): человеческая (Pediculus humanus и лобковая (Phtirus pubis). Вид Вошь человеческая представлен двумя подвидами: P. humanus capitis – головная и P. humanus humanus – платяная вши. Платяная вошь живет около 50, головная – около 40 и лобковая – до 30 суток.

Вши раздельнополые животные. Самка после спаривания откладывает 6-14 яиц (гнид) в сутки. За всю жизнь (1,5 месяца) самки головной и платяной вши откладывают от 140 до 150, а лобковой – до 30 яиц (гнид). Развитие с неполным метаморфозом: яйцо (гнида) – 3 нимфальные стадии – имаго. Весь метаморфоз вши завершается за 25-30 дней. Вши питаются кровью на всех стадиях развития (2-3 раза в сутки по 3-10 минут), голодание – не более 10 дней. При питании вши вводят в ранку слюну, что вызывает зуд, пигментацию кожи. Паразитирование головной или платяной вшей на человеке получило название педикулеза, осложнением которого может быть болезнь бродяг или колтун (plica polonica) – гнойничковое заболевание волосистой части головы, в результате чего под шапкой волос, склеенных

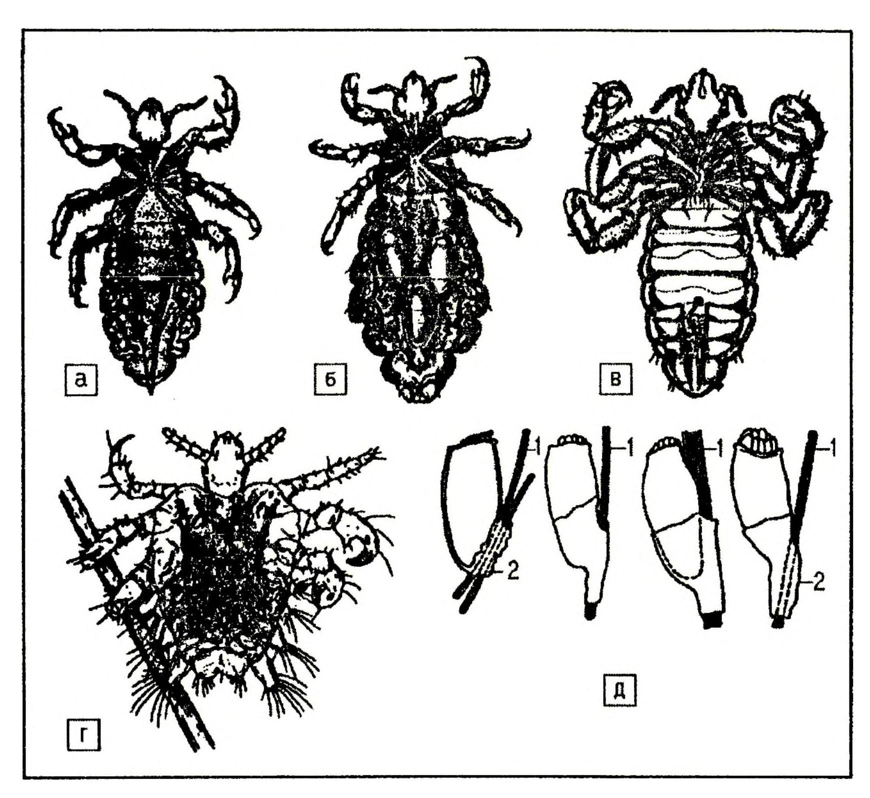


Рис. 23.4. Вши - паразиты человека:
а, б - самец и самка головной вши; в - платяная вошь; г - лобковая вошь (самка); д - яйца (гниды) вшей; 1 - волос; 2 - клеевая масса (по Е.Н. Павловскому, 1951).

в сплошной ком серозными и гнойными выделениями, на голове образуется сплошная гноящаяся рана. Заболевание, вызываемое паразитированием на человеке лобковой вши, называется фтириозом.

Головная и платяная вши могут переносить возбудителя сыпного тифа (Rickettsia provaczeka). Наличие риккетсий в крови у больного доказал О.О. Мочутковский опытом на себе. Риккетсии размножаются в желудке вши и выделяются наружу с калом. В организм человека возбудитель вшивого сыпного тифа может попасть двояко: или при сосании крови (специфическая инокуляция), или при расчесывании зудящих мест кожи и втирании возбудителя в ранку (специфическая контаминация).

Платяная и головная вши могут быть также специфическими

переносчиками возбудителя вшивого возвратного тифа (Borrelia recurentis). Возбудитель попадает с кровью больного в желудок вши и оттуда в полость тела. Укус вши не заражает здорового человека. Возбудитель передается лишь при раздавливании вши и втирании ее содержимого в кожу путем специфической контаминации, что впервые доказал одесский врач Г.Н. Минх.

Роль лобковой вши в переносе возбудителя инфекционных заболеваний не доказана.

Борьба со вшами проводится на основе тщательного соблюдения личной гигиены (мытье в бане, смена белья, термическая обработка белья). Из химических средств уничтожения вшей используют специальные мази, шампуни. Для уничтожения гнид показана короткая стрижка.

23.2.4. ОТРЯД БЛОХИ (APHANIPTERA)

Блохи – бескрылые, кровососущие эктопаразиты млекопитающих, птиц и человека. Тело сплющено с боков. Ротовые органы колюще-сосущего типа. Крыльев нет, 3-я пара ног прыгающая (рис. 23.5). Самка откладывает до 450 яиц в трещины пола, норы грызунов. Из яиц развиваются червеобразные личинки, питающиеся разлагающимися органическими веществами. Личинка проходит несколько линек, затем окукливается и превращается в имаго (полный метаморфоз). В зависимости от температуры среды развитие идет от 20 дней до 1 года. Блохи живут от 2 до 5 лет.

В наиболее известны человеческая блоха – Pulex irritans, блохи грызунов – Xenopsilla cheopis, Ceratophyllus fasciatus и др. Блохи питаются кровью человека, крыс, легко переходят также на другие виды животных. Крысиная блоха живет в норках крыс, человеческая – в трещинах пола, за плинтусами и обоями. Блохи грызунов являются специфическим переносчиком возбудителя чумы. Бактерии чумы, попав в желудок блохи, начинают очень интенсивно размножаться, в результате чего закрывают его просвет полностью. Это состояние называют чумным блоком. При питании блохи на здоровом животном или человеке она, проколов кожу, отрыгивает в ранку бактериальный комочек, благодаря чему в кровь поступает большое количество возбудителей. При отсутствии естественных хозяев блохи грызунов могут нападать на человека и при укусе путем специфической инокуляции передавать возбудителя чумы. Кроме того, доказана передача блохами возбудителей туляремии, бруцеллеза вирусов Омской и геморрагической лихорадок, риккетсий блошиного эпидемиологического тифа.

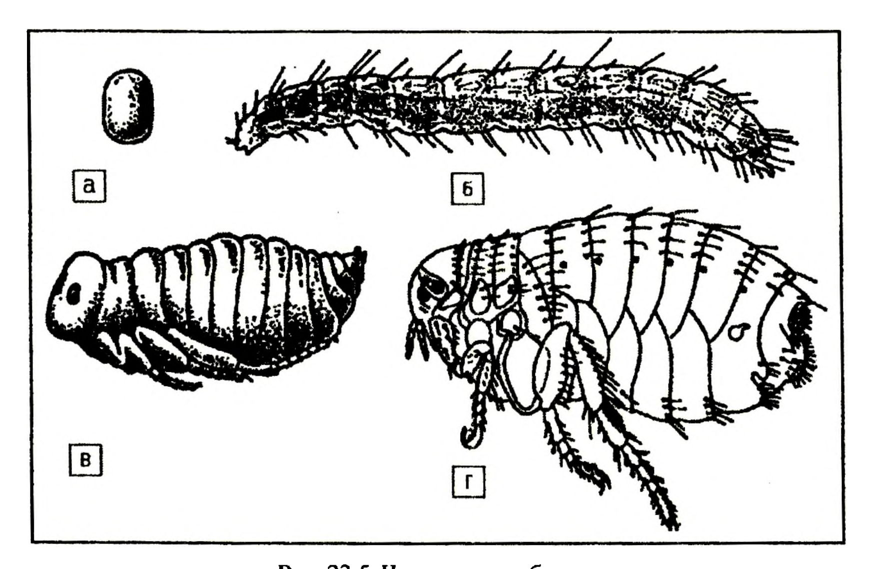


Рис. 23.5. Человеческая блоха:
а - яйцо; б - личинка; в - куколка; г - взрослая блоха (самка) (по Д.В. Виноградову-Волжинскому, 1977).

Блохи могут быть промежуточным хозяином в цикле развития крысиного карликового цепня.

Борьба с блохами направлена на содержание жилых помещений, хозяйственных построек в чистоте. Рекомендуется применение инсектицидов и различных средств борьбы с грызунами. Для индивидуальной защиты применяют репелленты, которыми пропитывают одежду и постельное белье.

23.2.5. ОТРЯД ДВУКРЫЛЫЕ (DIPTERA)

Наиболее многочисленный отряд насекомых (свыше 80 тыс. видов), для представителей которых характерно наличие только одной пары крыльев, т.к. вторая редуцирована и представлена жужжальцами – булавовидными придатками, выполняющими роль гироскопического аппарата при полете. Развитие осуществляется с полным метаморфозом (яйцо – личинка – куколка – имаго). У большинства видов самка должна питаться кровью, чтобы следующая кладка яиц могла полностью развиться в яичниках. Самцы обычно питаются нектаром растений, исключение составляют только самцы мух це-це и осенней жигалки, которые питаются кровью.

В зависимости от строении антенн (усиков) двукрылых делят на

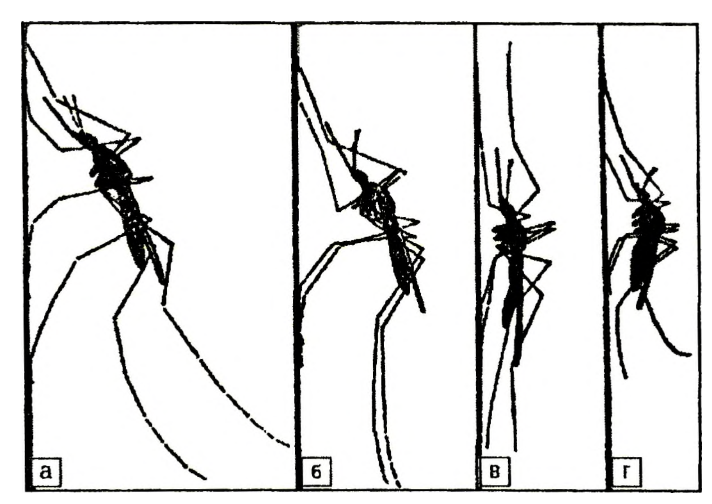


Рис. 23.6. Посадка комаров на отвесной поверхности:
а - Anopheles maculipennis (норма); б, в - тоже на зимовке; г - Culex pipiens (норма) (по Е.Н. Павловскому, 1951).

два подотряда: Длинноусые, включающий семейства комаров, мошек, мокрецов и москитов, и Короткоусые, куда относят слепней, настоящих мух, серых и мясных мух, оводов и др.

Комары (Culicidae) – кровососущие насекомые. Тонкий хоботок самок может проникать непосредственно в капилляры. Многие виды питаются кровью на закате солнца, ночью или на рассвете. Личинки комаров развиваются в воде, получая кислород через дыхательный сифон, прикрепляющийся к поверхности воды. В семействе комариных выделяют три важнейших рода – Anopheles, Culex, Aedes, распространенных повсеместно (рис. 23.6).

Яйца комаров Anopheles отличаются от яиц Culex и Aedes. Anopheles откладывают яйца вразброс на поверхности воды. Каждое яйцо окаймлено вогнутым пояском и снабжено плавательными камерами. Яйца Culex не имеют пояска и камер, откладываются на поверхнсть воды кучками. Яйца Aedes откалываются на сырую землю у пересыхающих водоемов, реже – на поверхность воды кучками или вразброс.

Личинки Anopheles имеют одну пару дыхательных отверстий на предпоследнем членике и располагаются на воде горизонтально. Личинки Culex и Aedes имеют дыхательный сифон в виде трубки на предпоследнем членике и располагаются в воде под углом, прикрепля-

ясь сифоном.

У куколок Anopheles дыхательные трубки конической формы, а у Culex – цилиндрической.

У половозрелых комаров имеются различия в строении придатков головы, окраске крыльев и посадке. У самок Anopheles нижнечелюстные щупики по длине примерно равны хоботку, тогда как у Culex – в несколько раз короче хоботка. У самцов Anopheles нижнечелюстные щупики имеют булавовидные утолщения на конце и по длине равны хоботку, тогда как у Culex булавовидные утолщения отсутствуют, и щупики длиннее хоботка. У Anophelex в средней части крыла имеются темные пятна, которых нет у Culex. Комары Anopheles при посадке держат брюшко приподнятым под углом к поверхности, тогда как у комаров Culex тело при посадке согнуто, брюшко наклонено к субстрату или параллельно ему.

Комары рода Anopheles являются окончательными хозяевами и специфическими переносчиками для возбудителя малярии – малярийного плазмодия. Передача возбудителя человеку осуществляется путем специфической инокуляции. Ротовой аппарат самки колюще-сосущего типа (питание кровью), у самца – сосущий ротовой аппарат (питание растительными соками). Комары рода Anopheles обитают близ жилища человека (нежилые постройки, вблизи водоемов). С наступлением сумерок начинается их лет. Самки начинают пить кровь после спаривания, без этого яйца в их теле не развиваются. Время сосания 0,5-2 мин., после чего летят в затемненные места, где сидят 2-12 суток, переваривая пищу. Весной и летом после однократного сосания крови в теле формируются яйца. После созревания яиц самка мигрирует к водоему, откладывая яйца на лету или же садясь на водяные растения. Осенью выпитая кровь идет у самки на образование жирового тела, и яйца не развиваются. Это позволяет самке перезимовать в подвалах, погребах, где нет сквозняков. Весной 1-ю кладку яиц производят перезимовавшие самки. После сосания крови значительно позже откладывают яйца весенние и летние самки. Отложив яйца, самки вновь летят на поиски пищи (за сезон может быть несколько кладок). Комары рода Anopheles являются в тропических регионах также специфическими переносчиками возбудителей лимфатических филяриозов (Wuchereria bancrofti, Brugia malayi).

Комары рода Culex выступают в роли специфического переносчика вирусов японского энцефалита, энцефалита Западного Нила, а также возбудителей вухерериоза и бругиоза.

Комары рода Aedes поддерживают циркуляцию в природных очагах

вируса желтой лихорадки, лихорадки денге, лихорадки о-ньонг-ньонг, возбудителей филяриозов (бругиоза, вухерериоза).

Для индивидуальной защиты человека от укусов комаров применяют репелленты, механические средства (сетки, марлевые пологи). Борьба с комарами наиболее результативна в отношении водных стадий жизненного цикла – личинок и куколок, для чего применяют засыпку карьеров, каналов со стоячей водой. Возможна обработка ядохимикатами отдельных водоемов с большим содержанием личинок и куколок, а также мест массовых скоплений половозрелых стадий комаров (скотные дворы, сараи). Эффективны и биологические меры борьбы в сочетании с гидромелиоративными. Так, в Закавказье удалось снизить численность комаров за счет мелиорации и разведения рыб гамбузий, питающихся преимущественно личинками двукрылых.

Москиты (Phlebotomidae) – мелкие (1,2-3,7 мм) кровососущие двукрылые насекомые с желтоватой, коричневатой или серой окраской тела. У них сильно выступающий в виде горбика грудной отдел, крылья и тело опушены щетинками. Яйца москиты откладывают в норы грызунов, где много органического вещества и высокая влажность. Личинки развиваются около двух месяцев, а затем окукливаются, после чего имаго появляются через 10-12 дней.

Это сумеречные насекомые, их лет отмечается в первые часы после захода солнца. Москиты летят невысоко над землей с частыми посадками. При скорости ветра 2 м/сек лет прекращается. Москиты распространены в поясе между 50^0 с.ш. и 40^0 ю.ш. Встречаются в Узбекистане, Туркмении, Киргизии, Казахстане, Крыму, на Кавказе, юге Украины и Молдавии. Москиты обитают как в населенных пунктах (помещения для скота, птиц, различные сооружения, где имеются условия для развития членистоногих), так и в природных биотопах (норы грызунов, гнезда птиц, пещеры, дупла деревьев и т.д.).

Укусы москитов болезненны, вызывают зуд с местной воспалительной реакцией. При множественных укусах люди лишаются сна, может повышаться температура, ухудшается общее самочувствие. Москиты являются специфическими переносчиками возбудителей лейшманиозов, лихорадки паппатачи. Вирус лихорадки паппатачи передается трансовариально.

Для индивидуальной защиты применяют репелленты, сетки. Борьба с москитами ведется с помощью инсектицидов.

Мошки (Simuliidae) – мелкие насекомые (2-5 мм), напоминающие по внешнему виду мух. Ротовой аппарат короткий, предназначен для прокалывания кожи и слизывания крови. Крылья прозрачные, без пятен. Конечности короткие и толстые. Мошки встречаются поблизости от

ручьев и речек с быстрым течением и чистой водой, где они откладывают яйца, из которых выходят личинки, ведущие малоподвижный образ жизни. Через 2-3 недели формируется куколка, из которой спустя неделю выходит взрослая мошка. Кровью питаются только самки.

Выступают в роли эктопаразитов человека и животных в бассейнах крупных рек. Нападая на человека или животных, мошки ведут себя крайне назойливо (ползают по телу, заползают в уши, в нос, под одежду). Во время укола самки вводят токсичную слюну, которая может вызвать симптомы общего отравления (слабость, повышение температуры, головные боли). Мошки могут передавать человеку возбудителей туляремии, сибирской язвы, не играя существенной роли в заражении ими людей. Наибольшее значение мошки имеют в передаче возбудителей онхоцеркоза в тропической Африке и Центральной Америке.

Для индивидуальной защиты возможно применение репеллентов, защитных масок. Для борьбы с мошками применяется механическая очистка зон быстрого течения рек и ручьев, а также инсектициды.

Мокрецы (Ceratopogonidae) – мелкие (1-2,5 мм), темного цвета насекомые, небольшая часть из которых относится к эктопаразитам птиц, млекопитающих и человека. Распространены на всех материках, кроме Арктической зоны. Развиваются с полным превращением. Характерно наличие пятнистых крыльев, длинных усиков и колющесосущего ротового аппарата. Размножаются мокрецы в водоемах со стоячей водой, во влажной почве. Развитие от яйца до имаго занимает около 1 месяца. Местами выплода для большинства видов служат различные водоемы у береговой линии, на мелководьях.

Мокрецы нападают на человека вблизи мест выплода при тихой погоде, т.к. при ветре свыше 2 м/сек активность их прекращается. На месте их укуса развивается воспалительная реакция с сильным зудом, снижается трудоспособность человека. В тропической Африке и Америке мокрецы могут быть переносчиками филярий (Acanthocheilonema perstans, Mansonella ozzardi). У мокрецов в Китае обнаружен вирус японского энцефалита, в России – вирус лимфоцитарного хориоменингита и бактерии туляремии.

Для борьбы с мокрецами наиболее эффективны средства индивидуальной защиты.

Слепни (Tabanidae) – крупные мухи (6-30 мм), нередко неправильно называемые оводами. Ротовой аппарат сочетает черты колюще-сосущего и лижущего. Тело покрыто тонкими щетинками. Самки откладывают яйца на прибережных растениях. Личинки развиваются во влажном иле и ведут хищнический образ жизни. Цикл развития продолжается около 1 года. Широко распространены на

Земле.

Значение слепней определяется эктопаразитизмом на млекопитающих и на человеке. Они могут нападать на человека в тайге, по берегам водоемов в лесной, степной и других природных зонах. Охотно слепни садятся на влажную поверхность тела человека при купании. Для насыщения слепни должны выпить 100-200 мг крови. Поэтому при укусе наносится довольно большая ранка, в которую поступает слюна с выраженным токсическим действием. Это вызывает немедленную защитную реакцию хозяина-прокормителя, и паразит перелетает на другого хозяина (феномен «прерванного кормления»). Слепни являются переносчиками возбудителей туляремии, сибирской язвы, а в ряде стран Африки – возбудителя лоаоза (Loa loa).

Против укусов слепней эффективны средства индивидуальной защиты.

Настоящие мухи (Muscidae) – крупные короткоусые насекомые, размеры тела которых колеблются от 6-8 до 18 мм (рис. 23.7.а, б, д). Развитие происходит с полным превращением. Только самки мухи це-це живородящи, они рождают периодически по одной личинке, которая сразу окукливается, углубляясь в почву. Через 3 недели появляется имаго. Местом выплода мух служат пищевые отбросы, гниющие фрукты, овощи, навоз животных. Типичными представителями настоящих мух являются комнатная муха (Musca domestica), базарная муха (Musca sorbens), домовая муха (Muscina stabulans), муха жигалка (Stomoxys calcitrans), мухи це-це (Glossina palpalis, G. morsitans).

Настоящие мухи выступают в роли неспецифических, механических переносчиков возбудителей желудочно-кишечных инфекций (дизентерии, брюшного тифа, холеры), туберкулеза, проказы, дифтерии, а также яиц гельминтов и цист простейших. Муха жигалка, мухи це-це являются кровососущими (и самка, и самец). Муха жигалка может участвовать в распространении зоонозных инфекций (туляремии, чумы, сибирской язвы, бруцеллеза). Мухи це-це выступают в роли специфических переносчиков возбудителей африканского трипаносомоза.

Серые мясные мухи (Sarcophagidae) представлены серой мясной мухой, вольфартовой мухой и другими видами (рис. 23.7.в). Это крупные (9-24 мм), живородящие насекомые, имеющие на теле характерные полоски, шашечный рисунок, темные пятна. Личинки способны к передвижению внутри организма. Окукливание происходит во внешней среде, и взрослые формы ведут свободный образ жизни. Распространены повсеместно. Развитие серой мясной мухи происходит на трупах животных, реже – в экскрементах человека.

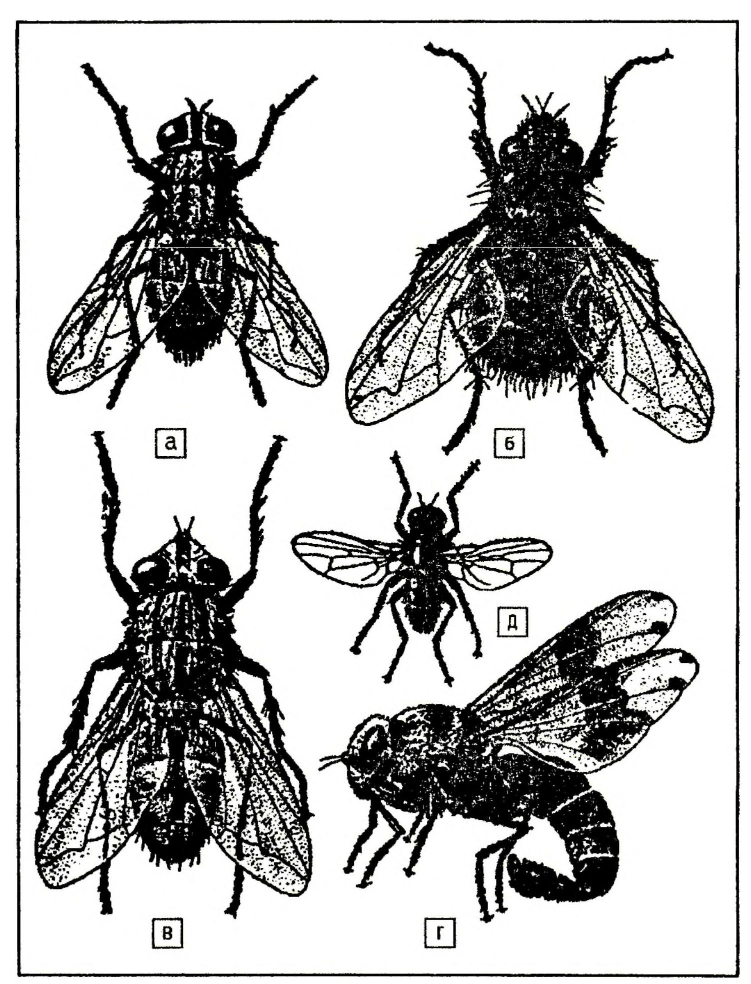


Рис. 23.7. Синантропные мухи:
а - комнатная муха; б - синяя мясная муха; в - вольфартова муха; г - желудочный овод лошади («крючок»); д - сырная муха (по Д.В. Виноградову-Волжинскому, 1977).

Личинки вольфартовой мухи развиваются в ранах и полостях тела животных и человека, чем вызывают тяжелые повреждения тканей и органов. Серые мясные мухи могут быть переносчиками возбудителей желудочно-кишечных инфекций, а личинки – возбудители миазов.

Для профилактики тканевых миазов применяют репелленты.

Оводы. К оводам относят мух, личинки которых развиваются в органах и тканях животных, редко человека. Взрослые мухи живут несколько дней и не питаются, а личинки являются облигатными паразитами. В зависимости от места паразитирования личинок выделяют три семейства оводов: желудочные (Gastrophilidae), подкожные (Hypodermatidae) и полостные (Oestridae).

Самки желудочных оводов откладывают яйца на шерсть лошадей (рис. 23.7.г), откуда животное переносит языком их в рот, и затем они поступают в желудок и кишечник. Через 12 месяцев личинки выходят с фекалиями, попадают в почву, окукливаются. Заболевание человека возможно после контакта с лошадьми. Личинки внедряются в кожу, мигрируют, вызывая сильный зуд. Заболевание получило название «ползучая болезнь». Лечение хирургическое.

Подкожные оводы откладывают яйца в кожу крупного рогатого скота, оленей, где вокруг развившихся личинок образуются желваки. У человека паразитирование личинок этих оводов отмечается крайне редко, приводит к образованию «фурункулов» на волосистой части головы, на плечах. Лечение хирургическое.

Полостные оводы являются живородящими мухами. Самки на лету выбрызгивают личинок в носовые полости овец, коз. Человек может заразиться на пастбище, личинки могут попасть в конъюнктиву, в ноздри, глаза. Глазные миазы могут быть наружными (паразитирование личинки под конъюнктивой, в слезном мешке) и внутренними (в глазном яблоке). Лечение хирургическое.

Профилактика тканевых миазов, вызываемых оводами, основывается на применении репеллентов при контакте со скотом, около которого они обычно находятся.

ГЛАВА XXIV. ЯДОВИТОСТЬ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ КАК ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

Среди грибов, животных и растений, обитающих на Земле, имеется немало видов, которые принято называть ядовитыми. Однако ядовитость как универсальное явление в живой природе надо рассматривать шире, ибо это один из важнейших механизмов в борьбе за существование. Яды, вырабатываемые живыми организмами, используются последними в межвидовых взаимодействиях. Вещества, участвующие в этих взаимо-

действиях и приносящие пользу организму-продуценту, называются алломанами. К их числу относят яды, вырабатываемые грибами – микотоксины, растениями – фитотоксины и животными – зоотоксины.

Экологический подход к проблеме ядовитости – это прежде всего подход общебиологический, позволяющий связать воедино особенности биологии данного вида животного или растения со спецификой химической структуры и механизма действия вырабатываемых ими ядов. Несмотря на успехи в области изучения мико-, фито- и зоотоксинов и продуцирующих их организмов, число экспериментально изученных видов токсинов невелико. В отличие от животных подавляющее число растений используют алломаны исключительно с целью защиты от животных-фитофагов. Традиционный взгляд на ядовитые растения ограничивается только видами, опасными для человека, домашних и сельскохозяйственных животных. В разряд ядовитых попадает сравнительно небольшое число видов, причем многие их них относятся к лекарственным растениям. В действительности же растения, относительно безвредные для человека, могут стать токсичными для насекомых, птиц или рыб. Даже приблизительный список растений, обладающих инсектицидными свойствами, насчитывает свыше 1000 видов, большая часть которых остается малоизученной.

24.1. ЯДОВИТЫЕ ГРИБЫ

В природе насчитывается свыше 80 тыс. грибов. В Беларуси встречается около 1000 видов только высших грибов.

Отравление грибами происходит за счет ядовитых метаболитов – микотоксинов, которые попадают в организм при приеме пищи, употреблении лекарственных препаратов (спорынья) или самолечении (мухомор, бледная поганка).

По морфологическим признакам грибы подразделяют на микромицеты и макромицеты. Макромицеты – сборная группа высших грибов, различающихся по своему систематическому положению, микромицеты – все остальные грибы, имеющие микроскопические размеры.

Несмотря на бытующее мнение о смертельной ядовитости преимущественно макромицетов, в токсикологическом отношении наиболее опасными и многочисленными по видовому составу являются микромицеты, вызывающие тяжелейшие пищевые отравления.

Среди микроскопических грибов наиболее известны ***аспергиллисы***, продуцирующие афлотоксины, которые избирательно поражают печень и ингибируют синтез белка, вызывая образование очагов

некроза (табл. 24.1). При остром отравлении афлотоксин B_1 вызывает развитие очагов некроза в миокарде, легких, почках и селезенке. Отравление наступает при употреблении в пищу загрязненных продуктов. Основные симптомы отравления: вялость, отсутствие аппетита, нарушение координации движений, судороги, парезы, потеря массы тела и др. Специфическими симптомами острого афлотоксикоза являются множественные геморрагии, отеки, водянка, в некоторых случаях развитие желтухи коагулопатии.

Таблица 24.1. **Характеристика микотоксинов микромицетов** (по Б.Н. Орлову и соавт.,1990).

Организмы-продуценты	Микотоксины	Природные субстраты	Характер токсического действия
Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus	Афлотоксины B_1, B_2, G_1, G_2	Арахис, кукуруза, семена хлопчатника, орехи, овощи, растительные корма	Гепатотоксическое и гепатоканцерогенное, мутагенное. тератогенное, иммунодепрессивное
Aspergillus ochraceus, Penicillium viridicatum	Охротоксины В, В, С	Зерновые, кофе, сыры, корма	Нефротоксическое, тератогенное
Penicillium patulum и другие	Патулин	Фрукты, овощи, соки, пюре, джемы	Нейротоксическое, мутагенное, тератогенное
Fusarium graminearum и другие	Трихотеценовые микотоксины	Зерновые, корма, сено	Нейротоксическое, геморрагическое, лейкопеническое, иммунодепрессивное, дерматоксическое
Fusarium graminearum	Зеараленон	Кукуруза, ячмень, пшеница, сорго, корма	Эстрогенное, тератогенное
Claviceps purpurea	Эрготоксины	Зерновые	Нейротоксическое

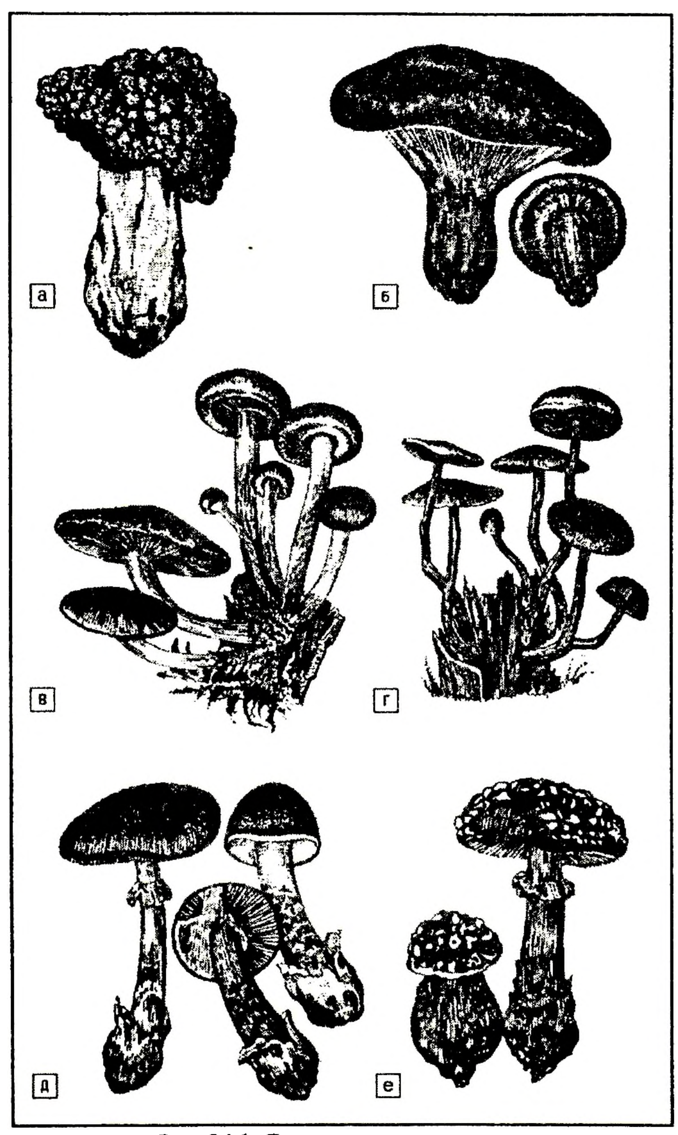


Рис. 24.1. Ядовитые макромицеты:
а - строчок обыкновенный; б - свинушка тонкая; в - ложноопёнок кирпично-красный; г - ложноопёнок серно-жёлтый; д - бледная поганка; е - мухомор пантерный (по Б.А. Орлову и соавт., 1990).

Микромицеты ***рода Fuzarium*** продуцируют более 40 микотоксинов, относящихся к сесквитерпенам. Трихотеценовые микотоксины ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, повреждают лизосомы эпителиальных и кроветворных клеток, вызывая их некроз. Типичным является отравление «пьяным хлебом», которое вызывается в результате загрязнения зерна и муки Fuzarium graminearum. Через 30-60 мин. появляется рвота, боли в животе, понос, слабость, чувство тяжести в конечностях, скованность походки. Через сутки отмечаются сильные головные боли, головокружение. При длительном употреблении «пьяного хлеба» наблюдаются истощение, потеря зрения, нарушение психики.

Гриб ***спорынья*** поражает более 150 видов дикорастущих и культурных злаков. В склероциях спорыньи содержатся микотоксины эрготамин, эргозин и др., которые при отравлении вызывают спазм гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и матки, снижают действие адреналина и серотонина, обладают галлюциногенным действием, способны стимулировать дыхательный центр, снижать артериальное давление. Отравления возникают при попадании склероциев спорыньи вместе с зерном, мукой. При содержании в зерне более 2% склероциев возможно развитие массовых отравлений. Основные симптомы отравления спорыньей могут появляться в 2-х формах: гангренозной («антонов огонь») и конвульсивной («злые корчи»). Основные симптомы отравления при гангренозной форме: острые боли и чувство жжения в конечностях; развитие сухой гангрены (вплоть до отторжения мягких тканей или целых конечностей – в местах суставных сочленений). Основные симптомы отравления при наиболее тяжелой конвульсивной форме: психические расстройства, возникающие через 2-3 недели, в тяжелых случаях на третьи сутки; тошнота, рвота, понос, спазмы, боли в животе; бессонница, оглушенность, трансформирующеяся в психомоторное возбуждением с делирием, напоминающим алкогольный; болезненные топические судороги чередуются с эпилептиформными припадками.

Первая помощь при отравлении микотоксинами включает промывание желудка взвесью активированного угля в 2% растворе натрия гидрокарбоната, дачу солевых слабительных.

Профилактика микотоксикозов предусматривает контроль за состоянием пищевых продуктов; изъятие пищевых продуктов, подозреваемых на загрязненность микотоксинами. Нельзя забывать, что микотоксины являются химически высокостабильными соединениями и термическая обработка продуктов не приводит к их инактивации.

Макромицеты принято разделять на съедобные, условно съедобные, практически несъедобные и ядовитые с подгруппой смертельно ядовитых.

Съедобные грибы можно употреблять в пищу без особой кулинарной обработки (белый гриб, подберезовик, подосиновик, моховик и др.). Съедобные грибы богаты витаминами: в их полодовых телах обнаружены витамины А, B_1, B_2, С, Д и РР.

Условно съедобные – грибы, которые после соответствующей кулинарной обработки пригодны в пищу (сморчки, строчки, валуй, свинушка тонкая, сатанинский гриб, навозник серый и др.). Строчок обыкновенный содержит гельвелловую кислоту, обладающую гемолитическим и гепатотропным действиями (рис. 24.1.а). Гельвелловая кислота может быть достаточно легко обезврежена при переходе в отвар при варении или длительной сушке (1,5-2 месяца). Летальный исход при употреблении строчка обыкновенного наблюдается в 30 % случаев. Свинушка тонкая содержит ряд довольно опасных токсинов, в том числе мускарин, накапливает канцерогенные соединения и особые белковые антигены, изменяющие состав крови (рис. 24.1.б). Сбор ее запрещен санитарными правилами.

Практически несъедобные грибы не употребляются в пищу (калоцера слизистая, телефоры, рогатики, желчный, перечный грибы и др.).

К ***ядовитым грибам*** относятся ложные опята, ложные лисички, паутинники, говорушки, волоконницы, зонтики, желтый шампиньон и др. (рис. 24.1.в, г).

К ***смертельно ядовитым грибам*** относятся бледная поганка, мухоморы и др. (рис. 24.1.д, е).

В теле *бледной поганки* содержатся 2 группы микоксинов: аманитины – более ядовитые, но медленнее действующие, и фаллоидины. Последние действуют преимущественно на печень, поражая эндоплазматический ретикулум и клеточное ядро гепатоцитов, фаллолизин вызывает лизис гепатоцитов и клеток крови. Отравление наступает при ошибочном употреблении бледной поганки в пищу (нормальный вкус). Термическая обработка не устраняет токсического действия. Для отравления достаточно съесть половину или треть одного гриба. Спустя 1-2 суток появляется неукротимая рвота, кишечные колики, боли в мышцах, неутолимая жажда, холероподобный понос (часто с кровью), возможно появление желтухи и увеличение печени, пульс слабый, нитевидный, артериальное давление понижено, наблюдается потеря сознания. В результате токсического гепатита и острой сердечно-сосудистой недостаточности в большинстве случаев

наблюдается летальный исход.

Мухоморы (красный, пантерный) содержат мускарин, мускаридин, холин, бетаин и другие яды. Токсичность, в основном, определяется действием мускарина и мускаридина, стимулирующих М-холинореактивные системы вегетативной нервной системы. Основные симптомы отравления развиваются через 30-40 мин (реже через 2 ч.): тошнота, рвота, боли в животе, повышение пото- и слюноотделения, слезотечение, одышка; сужение зрачка; при тяжелой форме – понос, слабость, снижение артериальное давление, нарушение сердечного ритма, судороги, возможен коллапс и коматозное состояние.

Первая помощь при отравлениях макромицетами включает промывание желудка активированным углем, дачу солевых слабительных, назначение 1% раствора перманганата калия. При необходимости – искусственное дыхание.

Во избежание сильного воздействия на желудочно-кишечный тракт и печень клетчатки грибов и едких экстрактивных веществ не рекомендуется употреблять в пищу грибы без предварительной термической обработки. Нежелательна засолка грибов холодным способом. Запрещается торговля солеными грибами, представляющими смесь из разных видов.

Проблема отравления человека не только ядовитыми, но и съедобными грибами приобретает в настоящее время первостепенное значение. Это связано в тем, что человек может использовать в пищу старые съедобные грибы, в которых при разложении могут образовываться ядовитые продукты. Представляет опасность для человека и сбор грибов в кустарниках у дорог с интенсивным движением транспорта. В съедобных грибах могут накапливаться соли тяжелых металлов, выбрасываемых с выхлопными газами при движении транспорта.

24.2. ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ

В современной литературе ядовитыми растениями принято считать те, которые вырабатывают фитотоксины, даже в незначительных количествах вызывающие смерть человека и животных. Однако в таком определении содержится известная мера условности. Например, клевер при произрастании в условиях мягкой зимы (с изотермой января выше $+5^0$ С), накапливает в молодых побегах значительные количества цианогенных гликозидов. Таким образом, клевер защищается от уничтожения улитками, проявляющими раннюю активность в условиях мягкой зимы. В противном случае растение не могло бы противостоять объеданию, так как ростовые процессы у

него в то время замедлены. Летом интенсивное нарастание побегов делает невозможным истребление клевера улитками. Поэтому подобного механизма токсической защиты уже не требуется.

Растительные яды с давних пор использовались в качестве лечебных и профилактических средств при многих заболеваниях. Современные научные фармакопеи советуют более осторожно относится к целебному действию фитотоксинов, вызывающих множество побочных эффектов, особенно при передозировке.

Из многочисленных представителей флоры на долю ядовитых растений приходится не более 1000 видов, большую часть их которых составляют покрытосеменные. В основном, это растения южных областей и высокогорий. При этом аридная флора содержит до 70% от общего числа родов ядовитых растений.

Существуют различные классификации ядовитых растений, основанные на специфике состава или токсичного действия биологически активных веществ. Среди ядовитых растений выделяют: безусловно ядовитые растения, с подгруппой особо ядовитых, и условно ядовитые (токсичные лишь в определенных местообитаниях или при неправильном хранении сырья, ферментативного действия грибов, микроорганизмов). К ядовитым растениям относятся Багульник болотный, Белокрыльник болотный, Болиголов крапчатый, Ландыш майский, Лютик ядовитый, Мак снотворный и др.

Группа особо ядовитых растений вклчает Белену черную, красавку, Дурман обыкновенный, Бузину травяную, Вех ядовитый, Волчник обыкновенный и др.

24.2.1. ЯДОВИТЫЕ ОРГАНЫ РАСТЕНИЙ

Растительные токсины могут концентрироваться как во всех частях растений, так и в специализированных органах. Известны также примеры узкой локализации фитотоксинов. Например, в семядолях плодовых многих розоцветных содержится придающий им горький вкус амигдалин, при распаде которого образуется синильная кислота с характерным запахом «горького миндаля». Наличие ее в семядолях способствует защите ювенильных проростков миндаля, персика, абрикоса, сливы, вишни от поедания животными. Кроме того, амигдалин присутствует в плодах черемухи и лавровишни, яблони, рябины и др.

Сезонность содержания токсических веществ определяется особенностями функционирования различных органов растений в течении годового цикла. В запасающих подземных органах максимум

токсинов сосредоточено в период зимнего покоя, а в надземных частях – в период цветения. У некоторых растений ядовиты недозрелые плоды и семена (мак, горчица, паслен, крушина ломкая). Однако большинство плодов наиболее токсично после созревания.

Токсические свойства одних и тех же растений различны по воздействию на различные группы животных. Так, сильно токсичные для человека белладонна и дурман совершенно безвредны для грызунов, псовых, кур, дроздов и других птиц, но вызывают отравления уток и цыплят. Ядовитые ягоды ландыша не вызывают отравления лисиц и используются многими псовыми для освобождения от гельминтов.

Ядовитые растения являются причиной большинства случаев отравления человека и животных. Особо следует выделить отравления детей, поедающих привлекательные плоды, корешки, луковицы, стебли. Как особую форму следует рассматривать так называемые лекарственные отравления при неправильном применении и передозировке препаратов ландыша, наперстянки, адониса, валерианы, чемерицы, лимонника, женьшеня, красавки, аконитов, папоротника мужского и др. Реже токсическое воздействие оказывает вдыхание ядовитых выделений (дистанционное отравление багульником, ясенцем, рододендронами, хвойными и др.). При непосредственном контакте с многими растениями (крапива, борщевик, молочай, болиголов, волчье лыко, рута, туя и др.) могут возникать контактные повреждения кожи и слизистых, протекающих по типу сильных аллергических реакций. Иногда отравление растительными продуктами связано с употреблением в пищу меда, загрязненного ядовитой пыльцой растений (багульники, рододендроны, лавровишни, волчье лыко, вороний глаз и др.), а также молока и мяса после поедания животными токсических растений (лютиковые, эфедра, тисс, маковые, безвременник и др.).

24.2.2. ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Яды растений в зависимости от химической природы соединений различаются и относятся к разным группам, важнейшими из которых являются следующие.

Алкалоиды – азотосодержащие органические основания, в подавляющем большинстве с гетероциклической структурой. Избирательность действия алкалоидов на различные системы и органы человека позволяет использовать их в качестве лекарства. Алкалоиды – обычно бесцветные кристаллические соединения, горькие

на вкус и практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях (эфире, хлороформе, бензоле). Соли алкалоидов, напротив, хорошо растворимы в воде, но не растворяются в органических растворителях. Наиболее известные алкалоиды – никотин, морфин, эфедрин, колхицин и др.

Органические кислоты играют исключительно важную роль в обмене веществ в растении. Используются в синтезе аминокислот, сапонинов, алкалоидов, стероидов и др. Выделяют следующие их группы: алифатические, ароматические и ациклические органические кислоты. Среди алифатических кислот известны муравьиная, уксусная, изовалериановая, обладающие резким запахом. Яблочная и лимонная кислоты присутствуют во всех растениях. Из ароматических кислот следует указать бензойную, входящую в состав эфирных масел, бальзамов; галловую кислоту, присутствующую в дубильных веществах, и кофейную кислоту. Ациклические кислоты представлены хинной и шимкиновой, которые содержатся в чернике, клюкве, кофе.

Липиды – это разнородная группа веществ, растворимых в органических растворителях. В состав липидов входят жиры, фосфолипиды, стерины, воска и др. Жидкие масла делят на 3 подгруппы: невысыхающие (оливковое, миндальное, касторовое), полувысыхающие (подсолнечное, хлопковое, кукурузное) и высыхающие (льняное, конопляное). Невысыхающие жиры применяются для приготовления инъекционных растворов половых гормонов, камфары, как слабительные. Полувысыхающие жиры используются для приготовления мазей, масляных экстрактов; кукурузное масло применяется для профилактики атеросклероза. Высыхающие жиры находят применение для приготовления мазей для лечения ожогов, являются сырьем для синтеза простогландинов.

Терпеноиды – кислородсодержащие производные терпенов, углеводородов, состоящих из изопреновых единиц (C_5H_8), связанных, как правило, «голова к хвосту». Терпеноиды эфирных масел оказывают асептическое и спазмолитическое действие. Эфирные масла часто применяют как отхаркивающее средство. Они обладают противоопухолевым и цитотоксическим эффектами. Противоопухолевая активность присуща кукурбитацинам, содержащимся в виде гликозидов в представителях семейств Тыквенные, Крестоцветные и Норичниковые.

Стероидные (сердечные) гликозиды – производные циклопентанпергидрофенантрена. Делятся на 2 группы: карденолиды и буфадиенолиды. Наибольшее число видов растений, содержащих сердечные гликозиды, относятся к семействам лютиковых, крестоцветных, лилей-

ных, норичниковых и др. Сердечные гликозиды обладают кардиотоническим действием, усиливают возбудимость и сократимость миокарда, но в больших дозах являются сердечными ядами. Карденолиды и буфодиенолиды встречаются также у животных и входят в состав яда жаб.

Сапонины встречаются в виде стероидов, содержащих 27 углеродных атомов в молекуле. Водные растворы сапонинов при встряхивании образуют устойчивую пену. Сапонины обладают жгучим горьким вкусом, вызывающим раздражение слизистых оболочек и рефлекторное возбуждение рвотного центра, усиливают секрецию бронхов. Сапонины почти не всасываются в пищеварительном тракте, но, попадая в кровь, вызывают паралич центральной нервной системы и гемолиз эритроцитов.

Флавоноиды – фенольные соединения, объединенные общим структурным составом $C_6 - C_3 - C_6$. Флавоноиды представляют кристаллические соединения белого (катехины), желтого (флавоны), оранжевого (халконы), фиолетового (антоцианы) и других цветов. Большинство флавоноидов встречается в виде разнообразных гликозидов и обладают широким спектром биологического действия (противолучевым, антиоксидантным, противоопухолевым, спазмолитическим, гипотензивным, эстрогенным и др.).

Дубильные вещества, или танины, – высокомолекулярные полифенолы. Содержатся во многих растениях, особенно в двудольных (бобовых, миртовых, розоцветных). В процессе дубления происходит химическое взаимодействие фенольных групп танинов с молекулами коллагена, в результате чего белки приобретают устойчивость к воздействию влаги и микроорганизмов. Танины обладают вяжущим, бактерицидным и дубильным действием.

Кумарины – кислородсодержащие гетероциклические соединения, производные бензол-альфа-пирона. Широко распространены в растениях (более 200 соединений). Кумарины обладают спазмолитическим, антикоагулянтным, коронарорасширяющим и фотосенсибилизирующим действием. Дикумарин – антагонист витамина К.

Антрохиноны – группа антраценовых производных, которые представлены антрохеноном или его восстановленными формами. Многие антргликозиды усиливают перистальтику толстого кишечника, что обуславливает их слабительное действие (лист сенны, кора и плоды крушины ломкой). Некоторые производные антрохинонов вызывают снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, нарушают функцию печени и почек.

24.2.3. ЯДОВИТЫЕ ВОДОРОСЛИ

Ядовитые свойства водорослей установлены сравнительно недавно у представителей динофитовых, а также золотистых, зеленых и сине-зеленых водорослей (цианобактерий). Сине-зеленые водоросли способны накапливать и продуцировать альготоксины. Установлено, что причиной массовых отравлений на побережьях акваторий являются сложнейшие пищевые цепи, первоначальным звеном которых служит фитопланктон. Альготоксины водорослей аккумулируются в водной экосистеме. Вторым звеном в цепи аккумуляции и передачи альготоксинов служат моллюски и рыбы, далее присоединяются наземные теплокровные животные и человек. Определенную опасность представляет загрязнение альготоксинами источников водоснабжения и водозаборов. Отравление может произойти при купании во время «цветении» воды.

Отравление сине-зелеными водорослями может протекать в нескольких клинических формах. При желудочно-кишечной форме отмечаются тошнота, боли в желудке, спазмы в кишечнике, рвота, понос, головная боль, боли в мышцах и суставах. При кожно-аллергической форме отмечаются дерматит, зуд, гиперемия слизистых глаз, реакции со стороны дыхательных путей по типу бронхиальной астмы.

При поверхностном контакте кожи с водорослями необходимо провести тщательное ее обмывание. Для профилактики отравлений рекомендуется продолжительное кипячение воды, фильтрация ее через активированный уголь, озонирование (на водопроводных станциях), постоянный гидробиологический контроль качества воды.

24.2.4. ЯДОВИТЫЕ ВЫСШИЕ РАСТЕНИЯ

Среди всех представителей растительного мира наибольшая часть ядовитых растений относится к цветковым растениям. Выделяют ядовитые плауны и хвощи, папоротники, голосеменные и покрытосеменные растения.

Плауны – вечнозеленые многолетние травы, реже полукустарники. Медицинское значение имеет плаун баранец (Licopodium silago) – вечнозеленый травянистый многолетник высотой 10 – 20 см. Ядовита надземная часть растения. Содержит токсические алкалоиды: селагин, клаватин, липокодин, никотин, которые обладают нейротропным действием. Селагин суживает зрачок, в токсических дозах вызывает рвоту, понижает мышечный тонус, угнетает дыхание. Отравление наступает при поедании травы (жевании детьми). Основные симптомы отравления: тошнота, рвота, головная боль, чувство

онемения языка, тяжести во всем теле. В тяжелых случаях возможно появление мерцательной аритмии сердца, обморока. Первая помощь при отравлении – промывание желудка, назначение активированного угля, при рвоте – глотание кусочков льда.

Хвощи – многолетние споровые травянистые растения. Стебли высокие, прямостоячие, членистые, ребристо-бороздчатые, твердые, зеленые или бурые, внутри полые. Спороносные полоски располагаются чаще на верхушке главного побега. В СНГ произрастает около 15 видов хвощей. Ядовито все растение, в котором могут содержаться токсические алкалоиды (палюстрин), сапонины (эквизетонин), флавоновые гликозиды. Хвощи оказывают свое действие по прошествии 40-87 дней. Признаки отравления: расширение зрачков, повышенная агрессивность, парезы и параличи мышц. У крупного рогатого скота при поедании хвощей отмечаются расстройства пищеварения, общая вялость, быстрое исхудание. Первая помощь – прекращение кормления недоброкачественным сеном.

Папоротники – наиболее древняя группа высших растений. Известно около 10 видов ядовитых папоротников. Медицинское значение имеет щитовник мужской (Dryopteris filixmas). Это крупное перистолистное растение высотой 40-100 см., с толстым одревесневающим корневищем. Ядовито корневище, в котором содержится филиксовая и флавоспидиновая кислоты, аспидинол, альбаспидин. Экстракты из высушенного корневища оказывают антигельминтное действие, парализуя ленточных червей. Отравление наступает в результате передозировки препаратов мужского папоротника и при самолечении. Симптомы отравления: тошнота, рвота, понос, боли в животе; головные боли, головокружение, расстройство зрения. При значительной интоксикации возможны осложнения в виде желтухи, атрофии зрительного нерва. Первая помощь при отравлении: промывание желудка водной взвесью активированного угля, солевые слабительные, горячее питье.

Голосеменные, обладающие токсическим действием, отмечены в классах гнетовых и хвойных.

Гнетовые – двудомные безлистные невысокие кустарники, молодые побеги ребристые, вечнозеленые. Они содержат ядовитые алкалоиды – эфедрин, псевдоэфедрин. Эфедрин стимулирует а- и b-адренорецепторы, усиливает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Известно около 20 видов гнетовых, типичный представитель Эфедра двухколосковая (Ephedra distachia). Симптомы отравления: рвота, усиленное потоотделение, кожные сыпи, анурия, общее нервное возбуждение, повышение артериального

давления, расстройство дыхания. Первая помощь при отравлении включает промывание желудка взвесью активированного угля в 2% растворе гидрокарбоната натрия или 0,1% растворе перманганата калия.

Хвойные (сосна, ель, пихта, лиственница, можжевельник, туя и др.) распространены почти во всех природных регионах. Для них характерно наличие во всех частях растения терпеновых соединений (смол). Смолистые выделения хвойных имеют фитонцидное значение (бактериоцидное, протистоцидное). Смола хвойных представляет собой раствор смоляных кислот в эфирном масле – абиетиновой, L-пимаровой, D-пимаровой. Поражения человека смолами хвойных могут возникать при механической и химической переработке древесины. Симптомы отравления: тошнота, рвота, сильное слюнотечение, боли в животе, понос, частое выделение мочи. Первая помощь при отравлении включает промывание желудка 0,2% раствором перманганата калия, дачу слабительных, обмывание кожи при наружном поражении.

Покрытосеменные – наиболее многочисленная группа, включающая токсических представителей с разнообразным воздействием на различные группы организмов. Содержит более 400 видов ядовитых растений. Типичными ядовитыми растениями из классов двудольных и однодольных произрастающими на территории нашей республики, являются следующие.

Семейство Зонтичные

Вех ядовитый (Cicuta virosa) – целиком ядовитое растение, особенно корневище (рис. 24.2.е). Токсические свойства обусловлены цикутотоксином, который быстро всасывается из пищеварительного тракта, оказывая судорожное действие на центральную нервную систему. Через 15-20 минут после попадания яда развивается головная боль, тошнота, рвота, боли в животе. Смерть может наступить от остановки дыхания на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Болиголов крапчатый (Conium maculatum) (рис. 24.3.в) – высокий двулетник с неприятным мышиным запахом (60-180 см). Ядовито все растение, но максимум ядовитых веществ содержится в незрелых плодах. Содержит алкалоиды кониин, конгидрин. Отравление наступает при попадании в рот стеблей, при поедании семян, похожих на укроповые. Появляется тошнота, слюнотечение, головокружение, нарушение глотания, речи, побледнение кожи. Возбуждение сопровождается судорогами и переходит в угнетение ЦНС.

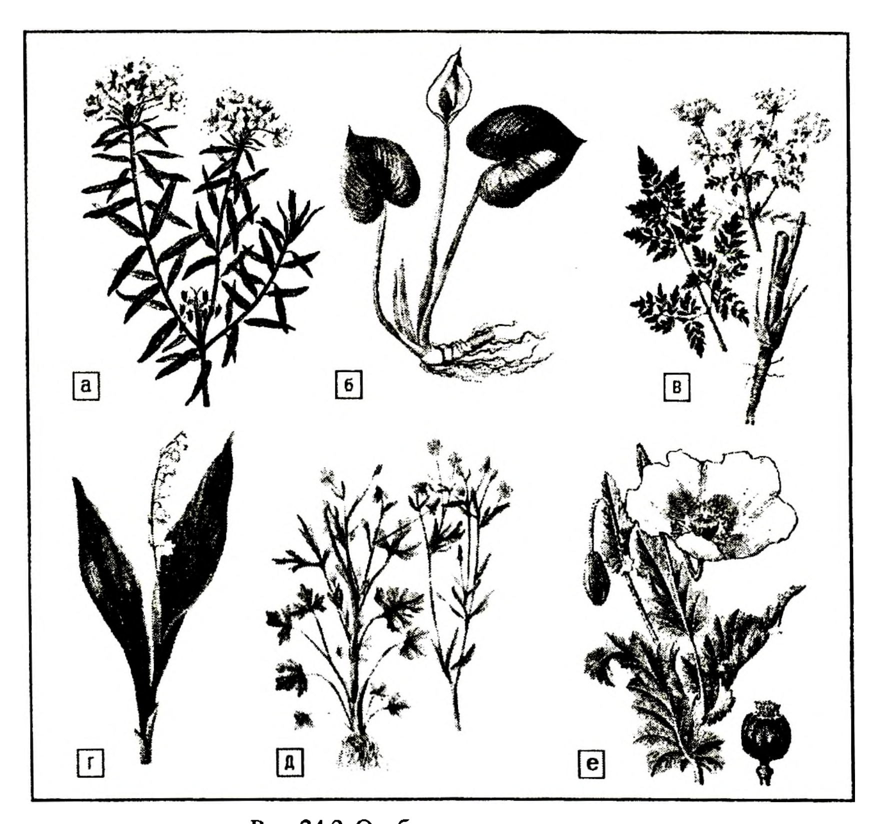


Рис. 24.2. Особо ядовитые растения:
а - красавка (беладонна); б - дурман обыкновенный; в - волчник обыкновенный;
г - безвременник осенний; д - белена чёрная; е - вех ядовитый (цикута).

Семейство Пасленовых

Паслен черный (Solanum nigrum) – полукустарник с лазающим длинным стеблем. Ядовиты трава и незрелые плоды. Содержит ядовитый алкалоид соланидин, присутствующий в форме гликоалкалоида соланина. Соланин обладает раздражающим действием на слизистые пищеварительного тракта, угнетает деятельность ЦНС. Отравление наступает при поедании незрелых плодов.

Дурман обыкновенный (Datura stramoncum) – ядовиты растение целиком и его семена (рис. 24.2.б). Содержит тропановые алкалоиды: атропин, гиосциамин, скополамин. Основные симптомы

отравления: сухость во рту, расстройство глотания, кровавый понос, нарушение функций центральной нервной системы.

Белена черная (Hyoscyamus niger) – высокий, мягкоопушенный двулетник (до 1 м) с крупными выемчато-перистонадрезанными листьями (рис. 24.2.д). Ядовито все растение и семена, похожие на мак. Ядовит мед, собранный с цветков белены черной. Содержатся алкалоиды: гиосциамин (атропин), скополамин. Отравление возникает при поедании маслянистых семян (детьми), а также при передозировке лекарственных препаратов, протекает по типу острого психоза с галлюцинациями.

Семейство Маковые

Мак снотворный (Papaver somniferum) – ядовито все растение (рис. 24.3.е). Максимум ядовитых веществ приходится на незрелые коробочки (млечный сок). Содержит более 20 алкалоидов – морфин, кодеин, папаверин, протопин и др. Морфин – наркотический аналгетик, оказывает сильное болеутоляющее действие, а при неоднократном применении развивается болезненное пристрастие (наркомания, морфинизм).

Чистотел большой (Chelidonium maius) – содержит алкалоиды сангвинорин, хелеритрин, хелидонин, которые обладают слабым наркотическим и бактерицидным действием. Сангвинорин в токсических дозах вызывает судороги.

Семейство Лютиковые

Лютик ядовитый (Rahunculus scleratus) (рис. 24.3.д) – ядовита надземная часть растения, содержит лактоны (ранункулин, протоанемонин) и флавоноиды (кемпферол, кверцетин и др.). Сок из листьев может вызвать ожог кожи и слизистых. В тяжелых случаях наблюдаются случаи поражения центральной нервной системы (тремор, судороги, помрачение сознания).

Семейство Крестоцветные

Желтушник левкойный (Erysimum cheiranthoides) – ядовита надземная часть растения. Токсичность обусловлена стероидными гликозидами – эризимином, эриканозидом и др. Гликозиды желтушника усиливают возбудимость и сократимость миокарда, понижают синусовую автоматию и проводимость. При легкой форме отравления наблюдаются экстрасистолии, а в тяжелых случаях – тошнота, рвота, синюшность, одышка, выраженная брадикардия с последующей тахикардией, экстрасистолией.

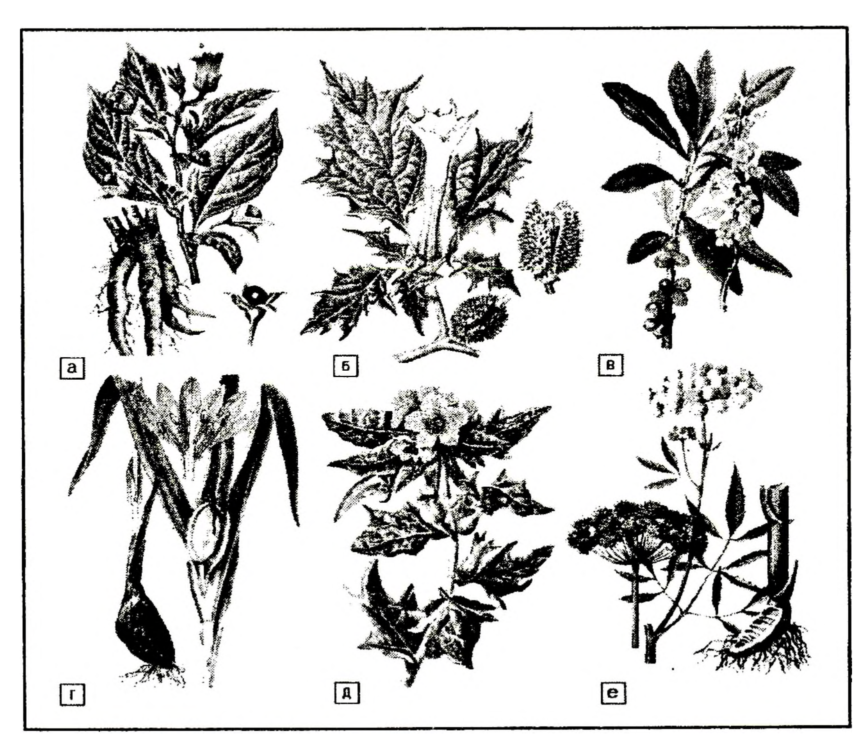


Рис. 24.3. Безусловно ядовитые растения:
а - багульник болотный; б - белокрыльник болотный; в - болиголов крапчатый;
г - ландыш майский; д - лютик ядовитый; е - мак снотворный.

Семейство Бобовые

Донник лекарственный (Melilotus officinalis) – высокое 2-х летнее растение с мелкими тройчатосложными листьями. Ядовита надземная часть растения. Содержит ароматический лактон – кумарин. При загнивании сена образуется дикумарин, обладающий антикоагулянтным действием.

Семейство Дымянковые

Хохлатка полая (Corydalis cava) – ядовиты клубни растения. Содержит алкалоиды бульбокапнин, бикукулин, кориковин и другие. Бульбокапнин оказывает влияние на центральную нервную систему, вызывая в малых дозах сон, средних – каталепсию, длящуюся до 18 часов, в больших – судороги, заканчивающиеся смертью.

Семейство Волчниковые

Волчник обыкновенный (Dophne mezereum) (рис. 24.2.в) – ядовиты кора, листья, цветки и плоды. Содержит алкалоиды: лизерин, дафнин, дафнитин. Лизерин оказывает сильное местнораздражающее действие, а дафнин, являясь антивитамином К, способен вызвать повышенную кровоточивость.

Семейство Конопляные

Конопля посевная или обыкновенная (Cannabis sativa) – двудомное растение, у которого ядовиты молодые верхушки женских особей, цветки и семена. Содержит каннабинол, каннабидинол и др. Отравление наступает при приеме внутрь и курении препаратов конопли (гашиш, анаша, марихуана). При длительном употреблении развиваются психические расстройства, слабоумие и деградация личности.

Семейство Вересковые

Багульник болотный (Ledum palustre) – ядовита надземная часть растения (рис. 24.3.а). Растение выделяет ядовитое эфирное масло, в состав которого входят ледол, цимол и др. Отравление может наступить при приеме багульника внутрь, вдыхании паров эфирного масла, а также путем поражения кожи и слизистых. Появляется слабость, сонливость, тошнота, рвота, усиленное потоотделение, снижение артериального давления, тахикардия. В тяжелых случаях нарушение дыхания и удушье.

Семейство Ароидные

Белокрыльник болотный (Calla palustris) – сочный толстокорневищный гидрофит с крупными листьями на длинных черешках (рис. 24.3.б). Ядовито все растение, особенно ягоды и корневище. Калла содержит сапониноподобное соединение и летучие вещества типаароина с раздражающим действием. Отравление детей возможно при поедании ягод. Появляется тошнота, рвота, слюнотечение, понос, одышка, тахикардия, судороги.

Семейство Молочайные

Молочай Вальдстена (Euphorbia waldsteinii) – высокий многолетник (40-80 см) с едким белым млечным соком. Ядовито все растение, но больше корни. Содержит тритерпеноиды (эуфол, эуфорбол), дитерпеноиды и флавоноиды. При контакте с кожей млечный сок вызывает сильное воспаление, абсцессы; опасен при

попадании в глаза. При приеме внутрь семян возможны летальные исходы.

Семейство Сложноцветные

Пижма обыкновенная (Tanacetum vulgare) – высокий многолетник (60-150 см) с деревянистыми стеблями. Ядовита надземная часть растения и максимум соцветия. Растение выделяет эфирные масла, в состав которых входят бициклические терпеновые кетоны и туйоны. При вдыхании появляется тошнота, рвота, понос. При всасывании отмечается поражение почек, со стороны ЦНС – гиперфлексия с последующей депрессией.

Семейство Лилейные

Ландыш майский (Conrallaria majalis) (рис. 24.3.г) – ядовито все растение и его плоды. Содержит сапонин, конвалларин и сердечные гликозиды: конвалламарин, конваллотоксин. Отравление может наступить при поедании ягод ландыша, передозировке лекарственных препаратов.

Безвременник осенний (Colchicum autumnale) (рис. 24.2.г)– красиво цветущий клубнелуковичный многолетник (до 15 см). Листья широколинейные, длинные, блестящие, мясистые; цветки фиолетово-розовые, крупные. Ядовито все растение, но в большей степени клубнелуковицы и семена. Содержит алкалоиды: колхицин, кохолин и другие. Отравление развивается через 3-6 часов в виде тошноты, рвоты, холероподобного поноса, олигурии, аритмичного пульса. Возможны судороги, понижение температуры тела, затруднение дыхания.

Семейство Мелантиевые

Чемерица Лебеля (Veratrum lobelianum) – высокий многолетник (70-80 см) с многочисленными сидячими листьями; цветки невзрачные, мелкие. Ядовито все растение, но наиболее – корни. Содержит алкалоиды: йервин, гермин и др. Отравление наступает при поедании корневища и листьев. Появляется ощущение першения, покалывания, царапанья в горле, носу, глазах, обильное слюнотечение, слезотечение, насморк; глотание затруднено; тошнота, рвота, понос. Дыхание ослаблено, развивается сердечно-сосудистая недостаточность.

Первая помощь при отравлении ядовитыми покрытосеменными направлена на быстрейшее удаление из желудка съеденных человеком растений. С этой целью проводится промывание желудка. В

зависимости от вида растения она может проводиться активированным углем, 1% раствором перманганата калия, 0,5% раствором танина и др. Обязательно назначаются очистительные клизмы, слабительные препараты. При необходимости проводится искусственное дыхание (при отравлении пасленом черным, маком снотворным и др.). Пострадавшего необходимо срочно доставить в токсикологическое отделение ближайшей больницы.

24.2.5. РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ОХРАНА ЯДОВИТЫХ РАСТЕНИЙ

Борьба с естественными зарослями ядовитых растений не всегда оправдана, так как некоторые из них занесены в Красную книгу, многие из них могут быть ценным лекарственным сырьем. Ядовитые растения являются полезными компонентами природных экосистем. Катастрофическое сокращение генофонда флоры в результате антропогенного воздействия заставляет прибегать к созданию специальных плантаций по разведению некоторых ядовитых растений. Вопрос об охране и рациональном использовании всего многообразия ядовитых растений является актуальным и имеет важное народнохозяйственное значение.

24.3. ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Ядовитых животных насчитывается около 5 тыс. видов. Среди ядовитых животных имеются водные и наземные обитатели, широко расселившиеся по всему земному шару. Чаще всего они встречаются в странах с тропическим и субтропическим климатом. Биологическая ядовитость носит не абсолютный, а относительный характер, т.к. яды являются химическими факторами, участвующими в межвидовых взаимоотношениях (Барбье М., 1978). Они могут использоваться как отпугивающие вещества; как вещества, прикрывающие бегство (чернильная жидкость у головоногих); как вещества, служащие приманкой для привлечения самки и т.д.

В зависимости от наличия у животных специальных ядовитых желез, приспособлений для выведения яда и его впрыскивания в жертву, а также других признаков предложена их токсикологическая классификация.

К *первично-ядовитым* относятся животные, вырабатывающие ядовитый секрет в специальных железах или имеющие ядовитые продукты метаболизма. Как правило, ядовитость первично-ядовитых животных является видовым признаком и встречается у всех особей данного вида. К первично-ядовитым животным относят динофла-



геллят, кишечнополостных, некоторые виды пауков, скорпионов и других.

Активно-ядовитые животные имеют специализированный ядовитый аппарат. У *вооруженных активно-ядовитых животных* имеется специальное ранящее устройство, позволяющее вводить ядовитый секрет в тело жертвы парентерально, т.е. минуя пищеварительный тракт, что является эффективным способом введения яда для ядообразующего организма. К таким животным относятся многие ядовитые кишечнополостные, моллюски, членистоногие, рыбы, пресмыкающиеся. *Невооруженные активно-ядовитые животные* лишены ранящего приспособления (кожные железы амфибий, анальные железы насекомых). Токсический эффект наступает при контакте с покровами тела жертвы. Чем энергичнее идет всасывание ядов с этих покровов (особенно слизистых), тем эффективнее его действие.

У *пассивно-ядовитых животных* ядовитые метаболиты вырабатываются в организме и накапливаются в разных органах и тканях (пищеварительных, половых), как, например, у рыб, хвостатых амфибий, моллюсков, насекомых.

Ко *вторично-ядовитым* относятся животные, аккумулирующие экзогенные яды и проявляющие токсичность только при приеме их в пищу (пластинчатожаберные моллюски, накапливающие в своем теле яд динофлагелят; насекомые, питающиеся на ядовитых растениях).

Пассивно-ядовитые и вторично-ядовитые животные представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт. Существенным различием между ними является постоянство ядовитости (видовой признак) для первых и ее спорадический характер для вторых.

Проблема эволюционных механизмов возникновения, сохранения и развития ядовитости среди животных пока не разработана. Полагают, что на ранних этапах эволюции в качестве ядов выступали только

метаболиты, выделяющиеся в окружающую среду, либо накапливающиеся в организме (простейшие, губки). Затем эволюция шла в направлении развития специализированных структур или органов, продуцирующих яд. Вначале это происходило за счет усиления защитной функции эктодермы (кишечнополостные, немертины, полихеты, иглокожие). Затем возникновение ядовитых органов происходило на базе экзокринных и эндокринных желез. Так, у перепончатокрылых ядовитый аппарат тесно связан с половой системой; у головоногих, моллюсков и змей – с пищеварительной. Вместе с тем, у большого числа видов сохранилась аккумуляция ядовитых метаболитов в различных органах и тканях (рыбы, амфибии, насекомые).

24.3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИВОТНЫХ ЯДОВ

Животные яды – биологически активные вещества природного происхождения, обладающие выраженным избирательным взаимодействием с биологическими структурами. Они получили название зоотоксинов (греч. zoon – животное, toxikon – яд), а наука, изучающая химическую природу и механизмы действия животных ядов на организм животного или человека – зоотоксинология. Она возникла на стыке таких дисциплин, как молекулярная биология, зоология, физиология, биохимия, патофизиология, фармакология.

Зоотоксинология своими корнями уходит в глубокую древность. Неслучайно эмблема медицины – чаша, обвитая змеей Эскулапа. В Древней Греции в античных скульптурах изображали бога врачевания Эскулапа, богиню здоровья Гигиею и богиню мудрости Афину вместе со змеями. Большой вклад в учение о ядовитых животных внесли Авиценна (980-1037), Е.Н. Павловский (1884-1965), Н.А. Холодковский (1858-1921), Ф.Ф. Талызин (1903-1976), С.В. Пигулевский (1899-1974) и др.

По своей химической структуре зоотоксины очень разнообразны. В их состав могут входить алифатические и гетероциклические соединения, алкалоиды, стероиды, неэнзиматические полипептиды, ферментативные белки. Это «истинные токсины», не встречающиеся в организме реципиента. Другая группа компонентов зоотоксинов образована химическими веществами, встречающимися в организме реципиента. Это ацетилхолин, гистамин, катехоламины, производные индола, различные ферменты и их ингибиторы.

В токсикометрии зоотоксинов важнейшей характеристикой является их токсичность – свойство химического вещества в минимальном количестве вызывать патологические изменения, ведущие к нарушению основных процессов жизнедеятельности организма и

приводящие к его гибели.

По характеру физиологического воздействия на живой организм зоотоксины делят на: *нейротоксины*, воздействующие преимущественно на нервную систему; *цитотоксины*, вызывающие повреждение клеток тканей; *дерматокосины*, вызывающие повреждения кожи; *геморрагины*, нарушающие проницаемость кровеносных сосудов; *гемолизины*, обусловливающие разрушение эритроцитов.

Имеется и определенное соответствие между химическим составом яда, морфологическими особенностями ядовитого аппарата и биологической спецификой действия того или иного яда. Так, большинство ядов представляет собой сложную смесь токсических полипептидов и ферментативных белков (яды кишечнополостных, пауков, скорпионов, перепончатокрылых, змей). Характерно, что эти яды активны, в основном, при парентеральном введении, т.к. при введении внутрь расщепляются пищеварительными ферментами. Этим можно объяснить морфологическую специализацию ядовитого аппарата, снабженного ранящим устройством. С другой стороны, животные с несовершенным ядовитым аппаратом имеют яды небелковой природы, обладающие большим эффектом при попадании с пищей.

Хищнический образ жизни, как правило, сопровождается развитием совершенной формы ядовитого аппарата (змеи, скорпионы, пауки). В большинстве случаев яды этих животных содержат компонент, действующий на нервную систему и предназначенный для обездвиживания жертвы. У животных с несовершенным ядовитым аппаратом яд, в основном, выполняет защитные функции (жабы, муравьи, многоножки).

Попавший в организм яд распределяется неравномерно. Существенное влияние на распространение яда оказывают биологические мембраны (стенки капилляров, плазматические мембраны), гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта. Для зоотоксинов характерно избирательное действие, т.е. способность повреждать определенные клетки -- мишени. Действие зоотоксинов может носить местный и резорбтивный характер.

На картину отравления человека животными ядами оказывают влияние многие факторы. *Во-первых,* состав яда. Преобладание в нем того или иного компонента будет определять клиническую картину отравления: или по типу поражения нервной системы, некроза мягких тканей, паралича кровеносных сосудов, гемолиза эритроцитов, или их сочетания. *Во-вторых,* картина отравления зависит от места нанесения поражения. Чем ближе поражение к центральной нервной

системе, тем тяжелее картина отравления. *В-третьих,* от сезона года нанесения поражения. После спячки, линьки животных яд более токсичен. *В-четвертых,* от психического состояния больного. У неуравновешенных больных с лабильной нервной системой картина отравления тяжелее, чем у лиц со стабильной нервной системой.

24.3.2. ЯДОВИТЫЕ ПРОТИСТЫ

Ядовитые животные из царства Monocytozoa встречаются среди отряда панцирных жгутиконосцев. В их яде преобладает нейротоксин и содержится в небольшом количестве гемолизин. Их массовое развитие динофлагеллят приводит в морях и океанах к явлению, получившему название «красный прилив». Оно сопровождается гибелью морских животных, заражением рыб и моллюсков, сохраняющих при этом жизнеспособность, но становящихся ядовитыми при употреблении в пищу. Ядовитые простейшие встречаются в водах Тихого океана у побережья Северной Америки, в Атлантике вдоль берегов Канады и Британских островов, у берегов Европы и тропической Америки. Отравление человека происходит при употреблении в пищу зараженных моллюсков, в частности, мидий. Клиническая картина проявляется по типу поражения нервной системы (онемение языка, губ, кончиков пальцев, прогрессивное нарастание сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, которые могут привести к смертельному исходу).

Для профилактики отравлений рекомендуется проводить биологическое тестирование на присутствие токсинов динофлагеллят в планктоне и в тканях съедобных моллюсков при проверке их пригодности для употребления в пищу, для продажи. Обезвреживание зараженных моллюсков проводят при помощи озона или кислорода (через 72 часа токсичность тканей моллюсков снижается на 50-70%).

24.3.3. ЯДОВИТЫЕ КИШЕЧНОПОЛОСТНЫЕ

Встречаются во всех классах этого типа. Так, в классе гидроидных ядовитыми считаются медуза «крестовичок» Goniomus, встречающаяся в водах Тихого океана, и физалия или «португальский военный кораблик», распространенная в тропических и субтропических зонах мирового океана. Среди сцифоидных медуз ядовиты кубомедузы (хиронекс, хиропсальмус), дискомедузы (цианея, пелагия, хризаора), встречающиеся в теплых водах Индийского, Атлантического и Тихого океанов и корнеротые медузы (ризостома, стомолофус), обитающие в Черном и Азовском морях (рис. 24.4.а). В классе коралловых полипов ядовитыми являются роговые кораллы или горгонарии (встреча-

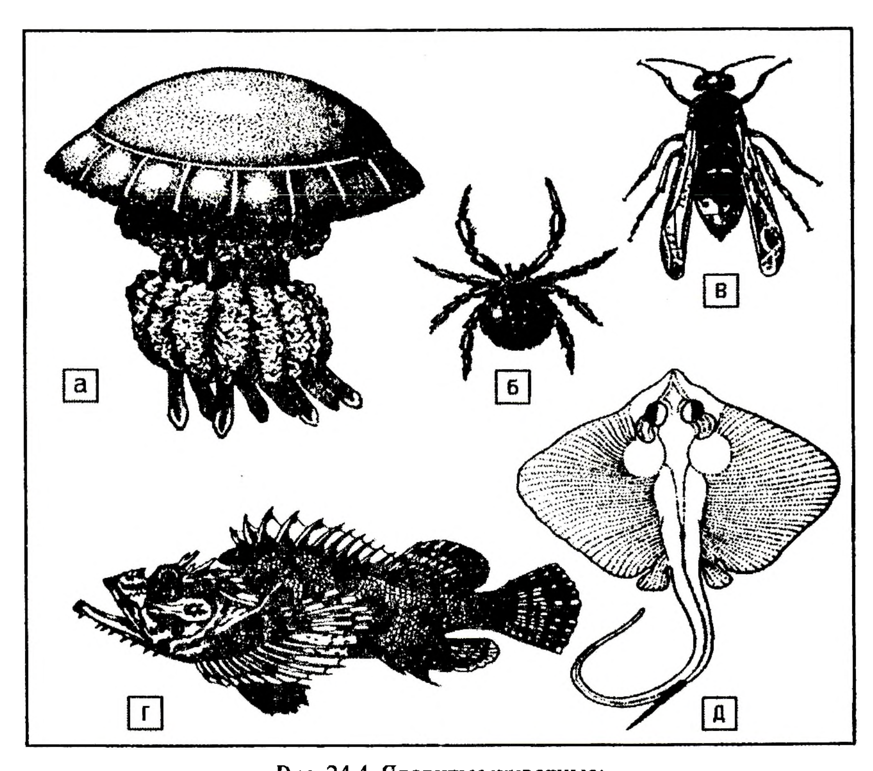


Рис. 24.4. Ядовитые животные:
а - медуза-корнерот; б - паук-каракурт; в - оса восточная; г - скат хвостокол; д - морской ёрш (по С.В. Пигулевскому, 1966, 1975).

ются в водах Арктики и Антарктиды), актинии, мадрепоровые кораллы. Характерная особенность кишечнополостных – наличие стрекательных клеток, в ампуле которых содержится яд. В его составе имеются как цитотоксины, так и нейротоксины, причем последние характеризуются высокой специфичностью взаимодействия с ионными каналами (особенно у актиний). Выделение яда сопряжено с молниеносным выбрасыванием нити из ампулы стрекательной клетки. Контакт человека с ядовитыми кишечнополостными происходит во время купания, при разборе трала, у аквалангистов. При поражении наблюдается покраснение кожи в виде полос с образованием мелких

пузырьков, сопровождающееся сильным жжением и зудом, что обусловлено действием дерматотоксинов. Поэтому таких кишечнополостных называют «морской крапивой», «морскими осами». Особенно токсичны дискомедузы, т.к. к указанному поражению могут присоединиться поражения мышц, развиться некрозы мягких тканей, нарушение дыхания, сердечного ритма, кратковременная глухота и немота, возбуждение, бред, галлюцинации. Яды кишечнополостных используются в экспериментальной нейрофизиологии, для приготовления антисывороток.

Профилактика отравлений основана на применении гидрокостюмов, соблюдении осторожности при купании в воде, разборе трала. Для лечения дерматитов рекомендуется смазывание кожи мазями, содержащими щелочи, а также симптоматическое лечение при общих признаках отравления.

24.3.4. ЯДОВИТЫЕ МОЛЛЮСКИ

Феномен ядовитости в типе Моллюски необходимо учитывать в связи с возрастанием их роли в пище человека и прогрессивным использованием для этих целей даров моря, среди которых встречаются как активные первично-ядовитые, так и вторично-ядовитые животные.

Активно-ядовитые брюхоногие и головоногие моллюски – это текстильный конус, обитающий в тропических районах Тихого и Индийского океанов, теребра, осьминог обыкновенный, осьминог мускусный, амплизия, багрянка и другие представители теплых морей. У первично-ядовитых моллюсков ядовитый аппарат представлен железами и ранящими приспособлениями – хоботком с колющими зубцами. Внутри каждого зубца находится продольный канал, служащий для выведения секрета ядовитой железы. В яде преобладает нейротоксин, поражающий как периферическую, так и центральную нервную систему. Место укуса очень болезненно, на нем появляется отечность, гиперемия, которые могут сохраняться до 3-4 недель. Как нейротропный яд, токсин моллюсков воздействует на нервно-мышечные синапсы, вызывает судорожное сокращение мышц, особенно дыхательных, что затрудняет дыхание, глотание. Развиваются симптомы общей интоксикации – головная боль, тошнота, рвота, лихорадка.

Ко вторично-ядовитым моллюскам относятся акмея, виргинская устрица (Северная Америка), арка, модиолус, съедобная мидия (побережье Средиземного моря и Атлантического океана), спондилус, волселла (побережье Индийского и Тихого океанов) и др. В них легко

адсорбируются яды, патогенные микроорганизмы, ядовитые динофлагелляты. Во многих приморских городах бытовые сточные воды, отходы промышленных химических предприятий сбрасываются в моря, в результате чего создается среда для жизни прибрежных моллюсков. Став бациллоносителями, устрицы и другие съедобные моллюски могут вызвать тяжелые брюшнотифозные инфекции и отравления у людей при употреблении их в пищу.

Профилактика отравлений моллюсками направлена на соблюдение осторожности с активно-ядовитыми животными, дезинтоксикации вторично-ядовитых моллюсков, проведение биологического тестиро-вания планктона и съедобных моллюсков.

24.3.5. ЯДОВИТЫЕ ЧЛЕНИСТОНОГИЕ

Тип Членистоногие, как самый многочисленный по количеству видов и распространенный по всему земному шару, содержит большое количество видов ядовитых животных. Они встречаются в классах паукообразных (пауки, скорпионы), насекомых (осы, пчелы, муравьи). Класс многоножек полностью представлен ядовитыми животными.

Отряд Пауки. Ядовитых пауков можно разделить на две большие группы – с нейротропным и с гематропным ядами.

К первой группе относятся птицееды (обыкновенный, страшный, тонконогий, Симона, розовый), широко распространенные в Африке и Латинской Америке. Ядовитый аппарат их представлен железами и ранящими приспособлениями – хелицерами. Эти пауки отличаются агрессивностью. Чаще всего укусам подвергаются нижние и верхние конечности. При укусе болевой синдром быстро ослабевает и развиваются симптомы общей интоксикации (усталость, вялость, сонливость, некоординированные движения). Через некоторое время яд выводится из организма, поэтому смертельные случаи редки.

Ко второй группе относят каракуртов, тарантулов.

Каракурты распространены на юге Европы, в Казахстане, Средней Азии, Аравии, Северной и Западной Африке (рис. 24.4.б). Ядовитые железы расположены в головогруди, протоки открываются в хелицерах. В яде преобладают геморрагин и нейротоксин. На месте укуса появляется боль, отек, жжение, затем боли в суставах, костях, мышцах. Через 1-2 часа яд достигает жизненно важных центров головного мозга. Больной не может держаться на ногах, при малейшем напряжении обостряются болевые приступы, появляется тошнота, сердцебиение, удушье, головокружение. Это сочетается с общим возбуждением, нарушается мочеиспускание и дефекация. Летальность достигает 2-4%.

Тарантулы распространены в Европе, Азии, Америке. Ядовитые железы расположены в головогруди, частично в хелицерах. Ранящий аппарат – хелицеры. В яде преобладают цитотоксин и гемолизин. На месте укуса – опухоль, краснота, боль, геморрагические пузыри, отслаивающие кожу. Затем развивается некроз кожи и подкожной клетчатки. Смертельные исходы крайне редки.

Отряд Скорпионы представлен свыше 550 видами (оливковый, черный, титиус, итальянский и др.). Ядовитые железы у скорпиона находятся в задней части тела, заканчивающегося анальной лопастью с ядовитой иглой или жалом. Яд содержит, в основном, геморрагины и гемолизины с небольшим количеством нейротоксина. Чаще всего ужаление происходит в жилых помещениях. На месте поражения появляется резкая боль, как при уколе раскаленной булавкой, гиперемия, припухлость, лимфангоит. Затем появляются симптомы общей интоксикации (озноб, сердцебиение, затрудненное дыхание, тошнота, головная боль, судороги в пальцах рук и ног), в более тяжелых случаях – паралитическое состояние мышц. Страдают печень, почки, сердце. Наблюдается гемолиз эритроцитов. Бывают смертельные случаи.

Ядовитые насекомые представлены главным образом перепончатокрылыми: пчелы, шмели, осы, шершни, муравьи, но встречаются также среди жуков (колорадский жук) и чешуекрылых (рис. 24.4.в). Яд перепончатокрылых представлен ферментативными белками, неэнзиматическими полипептидами, биогенными аминами и др. В нем преобладают нейротоксины. Пчелиный яд и яд ос являются сильными аллергенами, что резко осложняет клиническую картину отравления.

К семейству Apidae относятся пчелы, шмели.

Медоносные пчелы с древнейших времен используются человеком для получения меда и других продуктов пчеловодства. Рабочие пчелы имеют ядовитый аппарат, служащий для защиты семьи от врагов. В состав яда входят ферменты – фосфолипаза A_2, гиалуронидаза, фосфатазы, токсические полипептиды (мелиттин, аламин, MCD-пептид), биогенные амины (серотонин, гистамин, катехоламины). Химический состав яда изменяется с возрастом пчелы. Ужаление даже одной пчелы весьма болезненно, а массовые ужаления могут привести к смертельному исходу. Клиническая картина отравления зависит от количества ужалений, их локализации, функционального состояния организма. Как правило, на первый план выступают местные симптомы отравления (боль, отек). При попадании массивных доз яда в организм отмечаются поражения внутренних органов, особенно почек. Аллергические реакции на пчелиный яд наблюдаются у 0,5-2% людей.

Первая помощь предусматривает удаление жала из кожных покровов, промывку пораженных участков кожи раствором этилового или нашатырного спирта. В тяжелых случаях необходимо обращаться за медицинской помощью.

Шмели (земляной, луговой, полевой и другие) – крупные насекомые, окраска тела может быть черной, красно-желтой или желтой. Тело густо покрыто волосками. Химический состав их яда изучен недостаточно. Известно, что в яде содержатся фосфолипазы А и В, гистамин, ацетилхолин, серотонин. Ужаления шмелей сопровождаются симптоматикой, сходной при отравлении пчелиным ядом (боль, отек).

К семейству Vespidae относятся шершни, осы.

Шершни – насекомые, строящие свои гнезда из бумаги, которую делают сами. В республике распространен шершень Vespa crabro – крупное до 35 мм длиной насекомое. Голова желтая, грудь черная, брюшко в задней половине желтое, с черными пятнами. В состав яда шершней входят фосфолипаза A_2, гиалуронидаза, токсические полипептиды, биогенные амины. Ужаления шершней вызывают местные (боль, отек, воспаление) и общие (головная боль, головокружение, сердцебиение, повышение температуры тела и др.) симптомы отравления. Ужаление шершней вызывает развитие аллергических реакций, требующих проведения десенсибилизирующей терапии.

Обыкновенные осы – насекомое, достигающее в длину 15-20 мм у самок и 13-17 мм у самцов. Окраска тела черная с желтым рисунком и редкими золотистыми волосками. Строит бумажные гнезда. Осы глубоко вгрызаются в груши и другие фрукты, и человек может вместе с фруктом отправить в рот и осу. Ужаление в язык или глотку очень опасно, нередко смертельно. Осы семейства Vespidae посещают жилище человека и продуктовые палатки. Это создает возможность частого столкновения людей и насекомых. Жало у ос длинное, саблевидно изогнутое и лишено зазубрин, намного крупнее чем у пчел. В состав яда входят фосфолипазы А и В, гиалуронидаза, гистамин, серотонин, осиный пептид, протеин кинин. Яд является преимущественно гемотропным, тогда как у пчел – нейотропным. Вслед за ужалением человек ощущает жгучую боль, на месте инокуляции яда возникает очаг воспаления. В некоторых случаях появляется отек. Лечение ужаленных осами симптоматическое. Целесообразно применение холода при ужалении тканей полости рта.

Муравьи, относящиеся к семейству Formicidae, широко распространены на земном шаре. Типичный представитель – рыжий лесной муравей. Размеры самок и самцов 9-11 мм, рабочих – 5-9 мм.

Устраивают гнезда в виде куч с подземными галереями. Лесные муравьи – хищники. Ядовитые органы муравьев не у всех видов одинаковы. У одних они снабжены жалом, у других никаких колющих приспособлений нет. У них яд из желез просто выбрызгивается. У формацид и других муравьев, лишенных жала, основным действующим веществом яда является муравьиная кислота. Лечение отравленных ядами муравьев семейства Formicidae применяется только симптоматическое.

Ядовитые многоножки представляют отдельный класс типа членистоногих, где все виды продуцируют токсины. Наиболее опасны для человека крупные тропические многоножки (гигантская цейлонская сколопендра, крымская и аральская сколопендра и др.). В яде сколопендр идентифицированы ацетилхолин, гистамин, серотонин, протеолитические ферменты, поэтому их яд нарушает процессы синаптической передачи.

Профилактика от укусов ядовитых членистоногих включает меры личной защиты, а также применение специальных сывороток (противокаракуртовая, противоскорпионовая) и применение антитодов (гепарин и др.).

24.3.6. ЯДОВИТЫЕ РЫБЫ

Среди классов рыб много ядовитых видов, степень изученности которых весьма различна, а в некоторых случаях и недостаточная. В зависимости от наличия ядовитых желез, приспособлений для введения яда рыб можно разделить на активно-ядовитых, пассивно-ядовитых и вторично-ядовитых.

К активно-ядовитым рыбам относят морских окуней, скатов (морской кот, гигантский хвостокол, орляки и др.), сомообразных (кошачий и пятнистый сомы), скорпеновых (полосатая крылатка, европейская скорпена), бородавчатки, морские дракончики и др. (рис. 24.4.г,д) У них имеются ядовитые железы, приспособления для повреждения тканей жертвы, по которым яд стекает в ранку (лучи-колючки, шипы). Клиника отравления ядами активно-ядовитых рыб зависит от их групповой принадлежности. Так, при уколе купающихся, аквалангистов, рыбаков шипом скатов возникает сильная боль, слабость, потеря сознания, развитие судорог и нарушение дыхания. При уколе колючками морских дракончиков, кроме боли, развиваются отеки, некроз пораженного участка. При контакте человека со скорпеновыми рыбами (крылатка, себастов окунь) на месте поражения возникает гиперемия, отек, лимфангоит. К жгучей боли через 10-15 минут присоединяются симптомы общего отравления (падение ар-

териального давления, паралич мускулатуры, появление сердечной и дыхательной недостаточности). При выздоравливании длительно беспокоит очаг в месте введения яда.

Большинство видов рыб мирового океана относится к пассивно-ядовитым (фугу, скалозуб, еж-рыба, морской угорь, мурена и др.). Ядовитые вещества содержатся у них во внутренних органах, мышцах, коже и т.д. Многие из них ядовиты только в определенные сезоны года. К важнейшим ядам пассивно-ядовитых рыб относят различные соединения: тетродонтоксин, близкий по механизму действия к небелковым нейротоксинам динофлагеллят; сигдатоксин, стимулирующий увеличение проницаемости нервных мембран; галлюциногены (кефали, султанок), способные вызывать галлюцинации и др.

Вторично-ядовитыми могут быть очень немногие виды рыб, при заражении мяса которых бактерийными токсинами оно становится причиной отравления. Например, балык из осетра, белуги может заражаться токсином ботулинуса. Мясо тунца становится ядовитым в отдельные сезоны года, однако причина токсичности пока не установлена.

Профилактика отравления активно-ядовитыми рыбами строится на соблюдении мер личной безопасности при купании, разборе трала, при работе на конвейере рыболовецкого завода и т.д. Профилактика отравлений пассивно-ядовитыми рыбами определяется знанием их видовых особенностей, улучшением кулинарной обработки и т.д.

24.3.7. ЯДОВИТЫЕ ЗЕМНОВОДНЫЕ

Среди земноводных имеются только пассивно-ядовитые животные. Кожно-слизистые железы служат не только для обеспечения дыхания, но и для защиты от врагов, т.к. их секрет может быть ядовитым. В его составе содержатся высокотоксичные соединения (батрахтоксин), обезболивающие пептиды (дермофины), биогенные амины, кардиотонические стероиды, гемолитические белки.

Ядовитыми являются некоторые виды саламандр (огненная и др.), калифорнийский тритон, серая жаба. Секрет кожных желез земноводных служит для поражения хищников при попадании в пищеварительный тракт либо на открытые слизистые поверхности.

24.3.8. ЯДОВИТЫЕ ПРЕСМЫКАЮЩИЕСЯ

Среди представителей класса рептилий большая группа видов является активно-ядовитыми вооруженными животными (рис. 24.5). Ядовитый аппарат змей состоит из желез, выводных протоков и

ядопроводящих зубов. В зависимости от особенностей строения ядовитого зуба змей делят на три группы (рис. 24.6): заднебороздчатые (зуб имеет бороздку и расположен на челюсти сзади); переднебороздчатые (зуб имеет бороздку и расположен на челюсти спереди); ядовитые змеи с канальчатыми зубами (зуб имеет канал, расположен на челюсти спереди).

К *заднебороздчатым* относят семейство Ужевые змеи. Типичными представителями являются разноцветные полоз и тигровый уж, африканский бумсланг, африканская бойга и серая древесная змея, кошачья змея, змея-стрела и др.

К *переднебороздчатым* змеям относят два семейства: Аспидовые и Морские змеи. К аспидам относятся королевская кобра, считающаяся самой крупной ядовитой змеей в мире (до 5,5 м в длину); индийская и среднеазиатская кобры; австралийский тайпан; железистая змея и др. К морским змеям относят двуцветную пеламиду, спирального и полосатого ластохвостов, энгидрину, кольчатого плоскохвоста и др. Они встречаются только в Индийском и Тихом океанах.

К змеям с *канальчатыми* зубами также относят два семейства: Гадюковые и Ямкоголовые змеи. К гадюковым змеям относят гадюку обыкновенную, песчаную эфу, гюрзу, капскую гадюку и др. Ямкоголовые змеи распространены на юге и востоке Азии, в Северной и Южной Америке. В Азии распространены копьеголовые змеи (хабу и др.), в Америке – ботропсы (обыкновенная жарарака, бушмейстер), гремучие змеи (техасский гремучник, зеленый гремучник, страшный гремучник и др.).

Ежегодно в мире страдает от укусов змей около 1 млн. людей, в основном, в тропической и субтропической зонах.

Яд змей представляет сложный комплекс биологически активных веществ, который отличается у представителей разных семейств. В яд аспидов и морских змей входят токсические полипептиды (нейротоксины), блокирующие синаптическую передачу в холинергических нервно-мышечных синапсах, в результате чего смерть наступает от недостаточности внешнего дыхания на фоне поражения центральной нервной системы. Яд гадюк и гремучих змей содержит в большом количестве геморрагины, гемолизины и цитотоксины. Поэтому в результате отравления развиваются обширные геморрагические отеки, обусловленные повышением сосудистой проницаемости и нарушением системы свертывания крови, обширные некрозы. В яде некоторых гремучих змей имеется также нейротоксин, что резко осложняет клинику отравления.



Рис. 24.5. Змеи:
а - кобра; б - гремучая змея; в - аспид коралловый; г - удав; д - гадюка обыкновенная; е - уж (по Ф.Ф. Талызину, 1963).

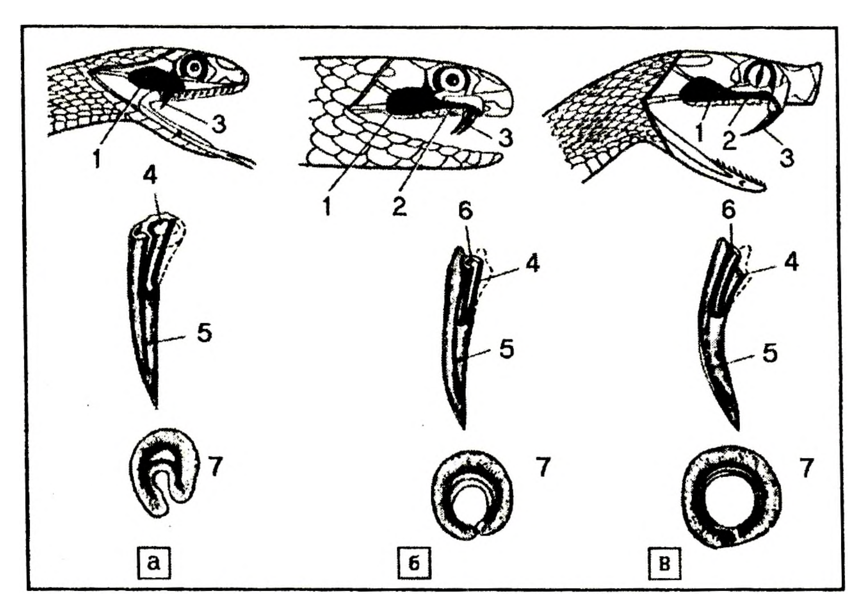


Рис. 24.6. Строение ядовитого аппарата змей:
а - ужовые; б - аспидовые; в - гадюковые: 1 - ядовитая железа; 2 - проток железы; 3 - ядовитые зубы; 4 - дренажная полость ядовитого зуба; 5 - бороздка для стока яда; 6 - канал ядовитого зуба; 7 - поперечный срез ядовитого зуба (по Б.Н. Орлову и соавт., 1990).

В развитии отравления змеиным ядом имеет большое значение температурный фактор: с наступлением жары отравление протекает более тяжело. Максимально токсичен яд змей в возрасте от 6-9 месяцев до 1-го года. После линьки токсичность яда увеличивается в 10 раз. Степень отравления зависит также от размеров, пола змей, количества введенного яда, глубины укуса, свойств кожи, особенностей одежды пострадавшего. Чаще тяжелые отравления и смертельный исход наблюдается у женщин и детей. Общие и местные проявления отравления зависят от видовых особенностей змей.

Профилактика отравлений ядами змей включает: соблюдение осторожности при встрече и работе со змеями; применение моновалентных («Антикобра») и поливалентных («Антигюрза») сывороток; применение антидотов (гепарин и др.).

24.3.9. ОХРАНА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Охрана ядовитых животных проводится в двух направлениях. Во-первых, охрана полезных для человека видов, являющихся источником

ценных ядовитых веществ (змеи, пчелы); опылителями растений (шмели, пчелы); хищниками или паразитами, уничтожающими вредных насекомых (жабы, муравьи, пауки, осы). Во-вторых, охрана видов, входящих в состав тех или иных биоценозов и обеспечивающих, наряду с другими животными, их устойчивость, способность противостоять различным внешним воздействиям.

Во многих странах мира, наряду с введением законодательных актов, направленных на охрану животного и растительного мира, ширится сеть заповедников и заказников. Важное значение уделяется разъяснительной и пропагандисткой работе среди населения. Кроме того, ядовитых животных необходимо рационально использовать. Это касается животных, содержащихся в серпентариях, яды которых используются в научно-исследовательской работе, медицине.

Многолетний опыт работы специализированных центров по изучению и содержанию ядовитых животных и получению от них ядов показывает, что при правильной постановке дела отпадает необходимость частого отлова ядовитых животных.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989, 328 с.

Антропология – медицине. Под ред. Алексеевой Т.М. М.: изд-во МГУ, 1989, 245 с.

Бекиш О.-Я.Л. Медицинская паразитология. Л.: 1989, 90 с.

Бекиш О.-Я.Л. Медицинская биология. Мн.: Ураджай, 2000, 510 с.

Божанов Н.Н. Стоматология. М.: Медицина, 1997, 335 с.

Бокуть С.Б. Герасимович Н.В., Милютин А.А. Молекулярная биология. Мн.: Выш. шк., 2005, 463 с.

Биология. *Под ред. В.Н. Ярыгина.* М.: ВШ, 2004, в 2 книгах, 431, 333 с.

Заяц Р.Г., Рачковская И.В. Основы общей и медицинской генетики. Мн.: ВШ, 1998. 255 с.

Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980, 191 с.

Коничев А.С., Севастьянова Г.А. Молекулярная биология. М.: Изд. центр Академия, 2003, 400 с.

Мажера П.М., Хрисанфова Е.Н. Проблемы биологии человека. Киев: Навукова думка, 1980, 327 с.

Нестеренко В.Б. Радиационная защита населения. Мн.: Право и экономика, 1997, 172 с.

Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. М.: ВШ, 1990, 272 с.

Пехов А.П. Биология с основами экологии.СПб.: Лань, 2004, 688 с.

Пигулевский С.В. Ядовитые животные (токсикология беспозвоночных). Л.: Медицина, 1975, 375 с.

Сексопатология. Под ред. Васильченко Г.С. М.: Медицина, 1990, 575 с.

Тератология человека. Под ред. Лазюка Г.И. М.: Медицина, 1991, 480 с.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека (в 3-х томах). М.: Мир, 1989, 312, 378, 366 с.

Харрисон Дж., Уайнер Дж., Тенкер Дж., Барникот Н., Рейнолдс В. Биология человека. М.: Мир, 1979. 611 с.

Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: ИКЦ Академкнига, 2004, 495 с.

Экология человека. Основные проблемы. *Под ред. В.П. Казначеева, В.С. Преображенского.* М.: Наука, 1988, 222 с.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Оглавление



Учебное издание

Бекиш Освальд-Ян Леонович, **Бекиш** Владислав Янович

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГЕНЕТИКА

Утверждено Министерством образования Республики Беларусь в качестве учебника для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело»

Издание второе,
исправленное и дополненное

Редактор *Л.М. Иванова*
Технический редактор *И.А Борисов*
Компьютерная верстка *И.В. Петрицкая*
Корректор *В.В. Зорина*

Подписано в печать 12.12.11. Формат 60x84, 1/16. Бумага типографская № 2. Ризография. Усл. печ. л. 31,62. Уч.-изд. л. 23,65 Тираж 500 экз. Заказ № 980

Издатель и полиграфическое исполнение:
УО "Витебский государственный медицинский университет"
ЛИ № 02330/0549444 от 8.04.2009 г.
пр. Фрунзе. 27, 210602, г. Витебск.